Postverlagsort Berlin

307
41 B
5 98

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

163. BAND, 2. HEFT

MIT 34 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 28. MÄRZ 1961)

BOSTON
MAY 9 1961
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1961

Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.

Preis DM 21.—

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 2 79 01, Fernschreibnummer 04-61 723

Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01, Fernschreibnummer 01-83 319

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 44 05 35

---

163. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 2. Heft

Seite

Grützner, P., Typische erworbene Farbensinnstörungen bei heredodegenerativen Maculaleiden. Mit 5 Textabbildungen 99

Frey, R. G., Chromosomale Anomalien und die Vererbung angeborener Farbensinnstörungen. Mit 6 Textabbildungen 117

Schultze, B., G. Apponi und A. Nover, Autoradiographische Untersuchung mit H^3-Thymidin über die Desoxyribonucleinsäure-Neubildung in den Geweben des Rattenauges. Mit 3 Textabbildungen 130

Trichtel, F., G. Papapanos und R. Papapanu, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Verweildauer von lokal und parenteral zugeführten Hydrocortison in der Vorderkammer des Kaninchens. Mit 1 Textabbildung . . . 139

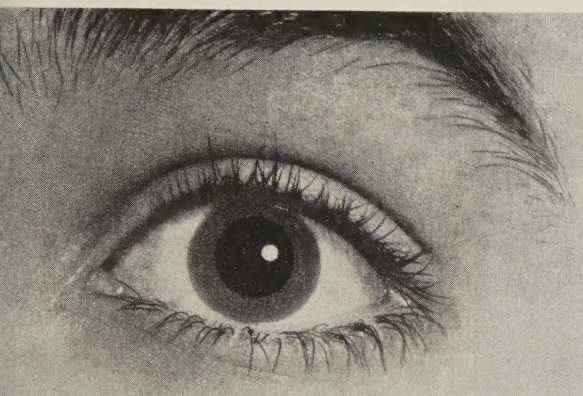
Trichtel, F., Histologische Untersuchungen von experimentellen Iontophoreseschädigungen des Kaninchenauges. Mit 7 Textabbildungen 145

Palich-Szántó, O., Beiträge zur Symptomatologie, Ätiologie und Therapie der äußeren allergischen Augenerkrankungen 159

Mackensen, G., G. Kommerell und D. Silbereisen, Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nachnystagmus. II. Mitteilung. Individuelle Unterschiede des Nachnystagmus, die Abhängigkeit des optokinetischen Nachnystagmus von der Reizdauer. Mit 12 Textabbildungen . 170

Markiewitz, H. H., Zum stereoskopischen Glanz 188

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Aquamycetin

AUGENTROPFEN

Sichere Wirkung auf die grampositiven und gramnegativen augenpathogenen Bakterien · Kleinste Resistenzquote · Auch bei längerem Gebrauch subjektiv und objektiv bestens verträglich · Unauffällige Anwendung · Keine Sichtbehinderung.

Klare, stabile wässrige Lösung von 1% Chloramphenicol mit Boratpuffer · Steril abgefüllt, bleibt auch im Anbruch keimfrei.

Aquamycetin
Augentropfen
Guttiole zu 10 ccm
DM 2.20

Literatur und Muster auf Anforderung

DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik **KONSTANZ**

Bausteine der Körperwelt und der Strahlung

Von Dr. Eduard Rüchardt,
o. ö. Professor für Physik an der Universität München

(Verständliche Wissenschaft, 71. Band)
Mit 87 Abbildungen. VIII, 138 Seiten Kl.-8°.
Ganzleinen DM 8,80

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

GLAUKOM

Ein Handbuch

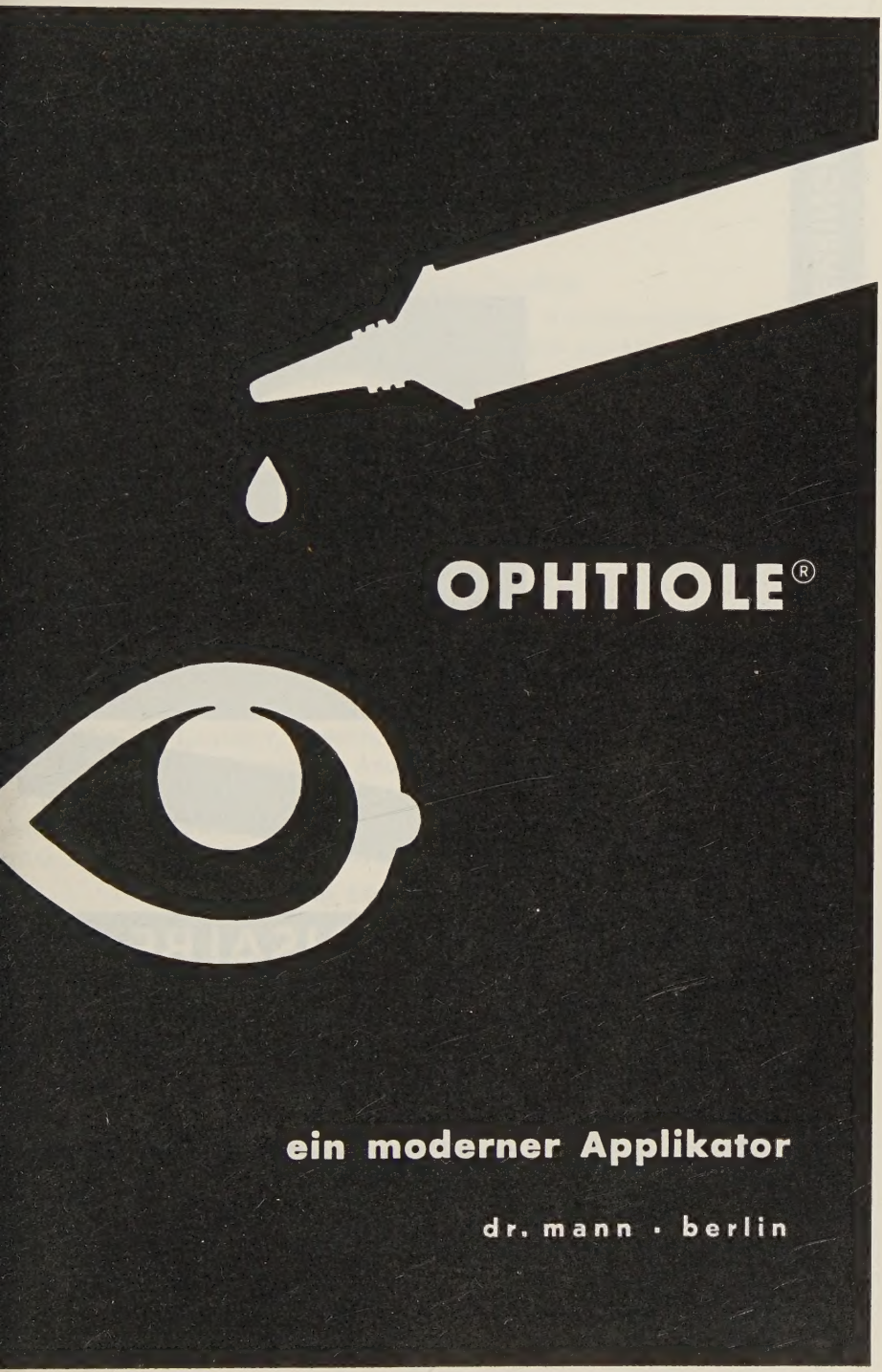
Von Dr. Wolfgang Leydhecker,
apl. Professor der Universitäts-Augenklinik Bonn

Mit 11 Abbildungen. XXVI, 666 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 89,60

AUS DEN BESPRECHUNGEN

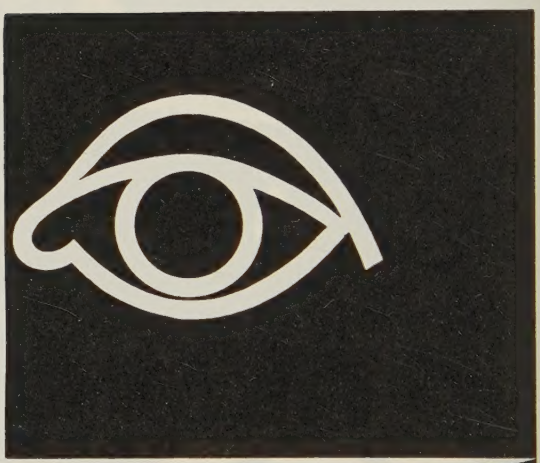
„Dieses Handbuch soll dem Augenarzt im weiten Felde der Glaukomproblematik eine schnelle, aber vollständige Orientierung ermöglichen. Zweifellos wird es seine Aufgabe ausgezeichnet erfüllen, da auch alle für die Praxis methodisch wichtigen Tabellen aufgenommen sind... Vor allem für den Kliniker, bei dem — in Zukunft zunehmend — das Schwergewicht der Glaukombehandlung liegt, wird daher das Buch eine nicht zu überschätzende Hilfe sein. Leydhecker hat ein gewaltiges Schrifttum bearbeitet. Daß er dabei eine Form gefunden hat, die das Schwergewicht auf die Zusammenfassung der Weltliteratur legt und von einer eigenen Wertung weithin absieht, muß wohl als Voraussetzung für diese Leistung betrachtet werden..." *Klinische Wochenschrift*

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG


OPHTIOLE®
ein moderner Applikator
dr. mann · berlin

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges



PARAXIN®-

AUGENSALBE

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

boehringer

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 99—116 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. Jaeger)

Typische erworbene Farbensinnstörungen bei heredodegenerativen Maculaleiden*

Von

Peter Grützner

Mit 5 Textabbildungen

Einleitung und Literatur-Übersicht

Bereits in den ersten Beschreibungen des Krankheitsbildes von Batten, Best und Stargardt wird erwähnt, daß der Farbensinn bei diesem Leiden gestört sein kann, zumindest fand man hierbei häufig ein besonders großes Zentralskotom für Rot und Grün. Auch in zahlreichen späteren Veröffentlichungen wurden ähnliche Befunde beschrieben. Leider sind bei diesen Untersuchungen oft nur grobe Methoden angewendet worden (die Holmgrensche Wollprobe oder pseudoisochromatische Tafeln), so daß eine genauere Analyse dieser Funktionsstörung nicht möglich war (Behr, Blank, Davis u. Hollenhorst, Clausen, Chance, Dollfus, Kodilinye, McFarland, Steinmetz u. Mitarb., Vail u. Hoch).

Genauere Aussagen über die Art der bei diesem Leiden anzutreffenden Farbensinnstörung konnten die Autoren machen, die mit Hilfe des Anomaloskopes Untersuchungen durchführten. So berichten Francois u. Mitarb., Landolt, Rieger, Sorsby u. Davey sowie Kahán u. Gipos von Fällen, bei denen der Anomal-Quotient unter 1,0 lag. Einige der dort mitgeteilten Patienten nahmen am Anomaloskop beide Endgleichungen an, wobei die rote Mischungskomponente sehr dunkel, die grüne sehr hell empfunden wurde.

Eigene Untersuchungen

Im Verlauf der letzten 2 Jahre haben wir alle Patienten mit hereditärer Maculadegeneration, die in unsere Klinik kamen, insbesondere auf Farbensinnstörungen hin untersucht. Die Sehschärfe durfte allerdings nicht allzu schlecht sein, um die im folgenden angegebenen Methoden überhaupt anwenden zu können.

Untersuchungsmethoden

Neben der Untersuchung des Augenhintergrundes, der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes wurde die Dunkeladaptation am Gerät nach Goldmann-Weekers geprüft.

* Auszugsweise vorgetragen am 29. 9. 59 auf der 32. Versammlung der Rheinischen Augenärzte in Frankfurt a. M. — Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Der Farbensinn wurde mit folgenden Methoden untersucht:

Pseudoisochromatische Tafeln nach ISHIHARA (7. Aufl.), STILLING-HERTEL (20. Aufl.), FARNSWORTH; Panel D-15-Test nach FARNSWORTH; Anomaloskop nach NAGEL; Peripheriewert-Tafeln nach ENGELKING.

Bestimmung der spektralen Helligkeitsempfindung im Tagessehen mit Hilfe von 32 Interferenz-Doppellinienfiltern (Fa. Schott & Gen., durchschnittliche Halbwertsbreite 9 mμ) im Flimmerphotometer nach BECHSTEIN (Fa. Schmidt & Haensch, Berlin): Gesichtsfeld 2°, retinale Beleuchtungsstärke 400—2000 Troland, an den Spektralenden etwa 100 Troland. 5—15 Messungen wurden jeweils gemittelt. Mit Hilfe eines Multipliers, dessen relative spektrale Empfindlichkeit bekannt war, wurde am Austrittsspalt des Gerätes der relative spektrale Energiedurchlaß der Filter bei den Lichtintensitäten gemessen, die auch beim Versuch zur Anwendung kamen. Das Maximum der spektralen Helligkeitsverteilung wurde jeweils auf 10,0 umgerechnet. Die relative Helligkeitsempfindung einzelner Filter bei verschiedenen Vp. konnte auf diese Weise miteinander verglichen werden, wie es in der Tabelle für das Filter mit dem Durchlaß-Maximum von 635 mμ geschehen ist.

Die Bestimmung der spektralen Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne erfolgte am Spektralfarben-Mischapparat nach v. HELMHOLTZ-KÖNIG-BECHSTEIN: Gesichtsfeld 2°, farbloses, dunkles Umfeld, retinale Beleuchtungsstärke zwischen 650 und 500 mμ 100—1000 Troland, an den Spektralenden bis auf etwa 20 Troland abfallend; Reinheit des Vergleichslichtes $\pm$ 6 mμ; von 20 zu 20 mμ Messung des eben merklichen Farbton-Unterschiedes, der durch Intensitätsausgleich nicht mehr zu beseitigen war.

Untersuchungsergebnisse

Zunächst berichten wir über die klinischen Untersuchungsergebnisse bei den einzelnen Patienten, die im folgenden nach der Schwere des Anomaloskop-Befundes geordnet sind (vgl. Tabelle). Bei den meisten wurden zusätzlich mehrere Familienangehörige untersucht. Diese sind hier jedoch nur dann angeführt, wenn sich ein Hinweis auf das Leiden der Versuchsperson ergab.

Zusammenfassend sei erwähnt, daß bei allen Genannten Stellung und Beweglichkeit der Bulbi intakt sowie die vorderen Bulbusabschnitte regelrecht waren.

Bei allen Probanden waren die Außengrenzen der Gesichtsfelder frei, die Zentralskotome hatten unterschiedliche Ausdehnung. Es sei vermerkt, daß die Patienten trotz der auffälligen Fundusveränderungen und trotz des herabgesetzten Sehvermögens meistens gut fixieren konnten. An Perimetern, die eine nur geringe Variationsmöglichkeit in der Abstufung der Reizmarke zuließen (Gerät nach FÖRSTER, Campimeter nach BJERRUM, Stereocampimeter nach HAITZ), war es manchmal nicht möglich, ein Zentralskotom nachzuweisen. Am Gerät nach GOLDMANN gelang dies jedoch immer. Auch hier war das Zentralskotom für Rot im allgemeinen größer als das für Blau oder Grün. Die Außengrenzen für rote Reizmarken entsprachen jedoch auch bei den Patienten mit schwerster erworbener Farbensinnstörung denjenigen eines normalen Farbentüchtigen, während bekanntlich Achromaten an diesem Gerät selbst das

belle. *Hereditäre Maculadegenerationen, geordnet nach Schwere des Anomaloskop-Befundes*

suchs-rson	Anomaloskop-Einstellungen	Maximum der spektralen Helligkeits-verteilung mμ	Relative Helligkeit für 635 mμ (Max.= 10,0)	Visus	Alter zu Beginn der Seh-störung	Untersu-chung nach Beginn der subjektiven Beschwer-den (in Jahren)
naler Tri-omat	40/17	563	2,05			
anop	0/29–35—73/3	545	0,38			
romat	25–40/89—73/2,5	520	0,02			
1	R 45/17—47/17 L 40/17—43/17	L 560	1,37	R 5/35f L 5/4	14	1/4
2	R 44/17—50/17 L 44/17—47/17	L 560	1,3	R 5/35 L 5/4	12	1/2
3	R 46/17—52/17 L 45/17—52/17	550	0,16	R + L 5/35	15	2
4	R 40/14—45/14 L 48/14—53/13	553	1,36	R 5/50 L 5/5p	44	2
5	R 45/17—55/16 L 48/16—55/17	555	1,26	R + L 5/15	12	10
6	R 50/17—55/17 L 47/17—48/17	550	0,97	R 5/50 L 5/35	20	19
7	R 48/30—53/30 L 48/25—52/25	545	0,08	R + L 5/35	27	16
8	R 45/35—57/25 L 43/27—55/20	555	0,96	R + L 5/35	46	6
9	R 42/25—57/15 L 40/25—60/10			R + L 5/36	33	15
10	R 20/17—73/10 L 10/14—73/9			R + L 5/4	18	8
11	R 20/22—60/10 L 15/22—65/6			R + L 5/25	31	1
12	R 35/38—73/5 L 0/42—73/4	R 550 L 558	R 1,19 L 1,05	R 5/35p L 5/10p	24	7
13	R 0/26—73/8 L 44/18—52/15	R 550 L 560	R 0,12 L 0,92	R 5/35f L 5/35	26	15
14	R 0/34–89—73/5–15 L 30/33—58/24			R 2/35 L 2/25f	32	26
15	R 0/35–45—73/4–7 L 0/45–75—73/3–4	535	R 0,12 L 0,21	R + L 3/50	9	4
16	R 0/40–89—70/10 L 0/30–80—70/10			R + L 5/35 ?	17	17
17	R 0/73–89—73/2 L 0/70–89—73/2			R 5/50 L 5/35p	12	9
18	0/80–89—73/2–3			R + L 2/35	38	5
19	R 0–40/89—73/3 L 13–40/89—70/8	520	0,08	R + L 5/35f	17	3

hellste und größte rote Reizlicht nicht wahrnehmen und bei Vp. mit angeborener Protostörung die Reizschwelle für rote Marken höher liegt als bei einem normalen Trichromaten.

Bei der Prüfung der Dunkeladaptation wurde die normale Endschwelle von $10^{-5,2} \times 3{,}24$ asb in 30—40 min erreicht, lediglich bei Patient Nr. 15 lag die Endschwelle um 0,3 log-Einheiten höher.

1. Karin, R., geb. 1945, bemerkte 1959 Sehschwäche rechts. Aufnahme-Befund: R hebt sich Macula als dunkelrote, körnelig pigmentierte Scheibe von der übrigen Netzhaut ab, sie ist zirkulär von einer grauen Zone umgeben. Macula L entsprechend, aber weniger stark pigmentiert, hier erhaltener Foveolarreflex. Papille und Peripherie unauffällig. VR $+1{,}5 = 5/35$, VL $+1{,}25 = 5/4$. — Während der dreimonatigen Beobachtung besserte sich das Sehvermögen R auf 5/7,5.

2. Ursel St., geb. 1947, Mittelschülerin. FA: Vater extrem deuteranomal. — Großmutter väterlicherseits hat schon in der Schule schlecht gesehen, wurde R wegen Sekundärglaukom bei angeborener Linsenluxation enucleiert, Befund 1960: L Ektopia pupillae, Linsenluxation, massenhaft „chorioiditische" Herde am hinteren Pol, zentral prominent erscheinend, Amaurose.

EA: 1959 bei Schuluntersuchung Sehschwäche festgestellt. Nie augenkrank gewesen, keine Farbensinnstörung aufgefallen. Aufnahme-Befund 1959: Jds. Papille und Gefäße regelrecht. R im Bereich der Macula $^1/_3$ Papillendurchmesser (PD) großer, rundlicher, weißlich-glasiger, in der Mitte pigmentierter, etwa 2 dptr prominenter Herd, von dem ein zipfelförmiger Strang nach 6 Std zu den großen Gefäßen hin zieht. Um diesen Herd, besonders temporal-unten, mehrere gelblich-glasige, $^1/_{15}$ PD große Herde, die zum Teil miteinander in Verbindung stehen. Bei indirekter Belichtung leuchten diese Herdchen wie Sagokörner auf. L Pigmentverschiebung in der Macula, welche applaniert erscheint, Foveolarreflex noch vorhanden. Runde, gelbliche Herdchen um die Macula wie R, besonders dicht um die temporal-unteren Gefäße, hier dichter als R. Atropin-Visus $R + 0{,}5 = 5/35$, $L + 0{,}5 = 5/4$ f, Sehschärfe bei Kontrolle nach 1 Jahr unverändert.

3. Gerda H., geb. 1943, Kindergärtnerin. Seit 1958 Sehverschlechterung, wurde mehrfach wegen Verdachts auf retrobulbäre Neuritis neurologisch untersucht.

Befund 1960: Papillen unauffällig. Im Bereich der Macula jds. etwa $^1/_2$ PD großer, wolkiger Reflex, kein Foveolarreflex, keine auffälligen Pigmentierungen, Visus jds. 5/35.

4. Josef G., geb. 1913, Finanzbeamter. 1947 im Verlauf von 6 Wochen Ausfall sämtlicher Haare. Klinische und histologische Diagnose (Universitäts-Hautklinik Heidelberg): Alopecia totalis maligna bei neurohormonaler Erkrankung (Medizinische Universitätsklinik Heidelberg): Pathologischer Ausfall des Wasserversuchs und der Zuckerbelastungsprobe, paradoxe Reaktion auf Eiweißzufuhr. 1951 wurden bei einer augenärztlichen Untersuchung (Dr. HEBERLING, Heidelberg) über den Fundus verstreut vereinzelte, gelbliche Aderhautherde festgestellt. Visus jds. mit $+0{,}5 = 5/5$.

1957 R Sehverschlechterung. 1959 (Augenklinik Heidelberg): Er finde sich in der Dämmerung besser zurecht als bei Tage. Deckt sich beim Betrachten kleiner Objekte die Augen scheuklappenartig ab. Farbensinnstörung nicht bemerkt. Befund: Papillen und Gefäße regelrecht. Macula jds. schollig zerfallen mit feinen Pigmenteinlagerungen. Im Anschluß an diesen, R 1, L $^1/_2$ PD großen Bezirk bis dicht über die großen Gefäße hinaus drusenähnliche, weißliche Herde, die stellenweise durch weißliche Brücken miteinander zusammenhängen. Peripherie frei. VR 5/35, VL 5/5 p. (Dieser Fall ist den von WAGNER mitgeteilten Geschwistern vergleichbar).

5. Renate B., geb. 1937, Leiterin eines Kolonialwarengeschäftes. 1950 Sehverschlechterung bemerkt, die langsam zugenommen habe. Konnte in der Schule aber noch fließend lesen, was ihr heute Schwierigkeiten bereite. Sie benötige immer viel Licht. Farben könne sie gut auseinanderhalten. Befund 1951 (Augenklinik Heidelberg): jds. im Maculabereich etwa 5 PD großer, „chorioiditischer" Herd mit feinen Pigmentierungen. L unterhalb der Papille größer, schwarz pigmentierter, etwas prominent erscheinender, reflexreicher Herd. VR 5/5 p, VL 5/7,5. Sabin-Feldmann-Test 1:50 +. — 1954 Blendungsbeschwerden, V jds. 5/7,5 p. — 1956 VR 5/15, VL 5/10.

1960: jds. am hinteren Augenpol ein etwa 5×3 PD großer, querovaler, matt glitzernder Bezirk von verdünnt erscheinender Netzhaut mit zart verzweigten, etwa 1/5 PD großen Pigmenteinlagerungen. Grenze dieses Herdes gegenüber der übrigen Netzhaut nur unten durch zarte Pigmentierungen scharf abgesetzt. R nasal-unterhalb der Papille, etwa 6 PD entfernt, in Gefäßnähe ein etwa 1/4 PD großer, etwas verzweigter, vornehmlich aus grauen Strängen bestehender Herd. L unter der Papille nierenförmiger, etwa 4 PD großer, schwarzer Herd mit weißen, drusenähnlichen Einlagerungen, auf dem unteren Rand graue Schwarte. Um diesen Herd, besonders nasal, viele punktförmige, helle, scharf begrenzte Herde. V jds. 5/15. Nd I/18 cm. Sabin-Feldmann-Test 1:16+, KBR auf Toxoplasmose negativ.

6. Eduard P., geb. 1920, Hauptlehrer. FA: Eine Schwester bemerkte im 7. Lebensjahr Sehverschlechterung. Deren Befund im Alter von 54 Jahren (Dr. Greiner, Pegnitz): Pigmentflecken am hinteren Augenpol, myopische Dehnungen ohne atrophische Bezirke.

EA: 1939 bei der Einberufung zur Luftwaffe Schwierigkeiten beim Lesen von Farbtafeln, ansonsten keine Farbensinnstörung bemerkt. 1940 Sehverschlechterung. 1943 deshalb vom Militär entlassen, seitdem gleichbleibende Beschwerden, hat dennoch seinen Beruf erst nach dem Kriege erlernt. Werde durch Sonnenlicht leicht geblendet, finde sich abends gut zurecht. Befund 1953 (Augenklinik Heidelberg): Jds. im Maculabereich etwa 3 PD großer, scheibenförmiger Degenerationsherd, um denselben fleckig verteilt gelb-weißliche Herdchen. V jds. 5/50. 1959: Papillen temporal etwas abgeblaßt. R 2—3 PD großer, rundlicher, metallisch spiegelnder, scharf begrenzter Maculaherd, an dessen unterem Rand 2 Pigmentklumpen. Im Herdbereich gut gefüllte Aderhautgefäße sichtbar. Um diesen zentralen Herd bis zu den großen Gefäßen hin viele gelblich-weiße, netzartig miteinander verbundene, bei indirekter Beleuchtung wie Drusen aufleuchtende Herdchen. L zentraler Herd gleichartig, aber im Zentrum zarte, ringförmige Pigmentierung. Umliegende netzartige Herdchen nicht so dicht wie R. Peripherie jds. unauffällig. VR 5/50, L 5/35.

7. Alfred W., geb. 1913, Lagerverwalter. Seit 1933 aktiver Soldat, erwarb mehrfach Schießabzeichen und habe Farbensinnprüfungen immer bestanden. Frühjahr 1942 innerhalb von 10 Tagen auf beiden Augen Sehverschlechterung. Damaliger Befund im Reserve-Lazarett Höchenschwand: Im Maculabereich feinste Entartungsherde der Netz- und Aderhaut. VR 5/20, VL 5/50. 1950 (Augenklinik Heidelberg): Jds. papillengroße, scheibenförmige Degeneration im Maculabereich, teils schiefrig glitzernd, teils rot-bräunlich pigmentiert, darum herum fleckig-weißliche Herdchen. V jds. 5/35, 1953 idem. 1957 Blendungsbeschwerden. Habe im Lager einer Stoffdruckerei Farben gut abmustern können. 1959 jds. girlandenförmige, bräunlich pigmentierte Begrenzung des etwa 1 PD großen, metallisch glänzenden Maculaherdes, der von einem Kranz von etwa $^1/_{20}$ PD großen Aufhellungsherdchen umrahmt ist. Letztere reichen nicht bis zu den großen Gefäßen. Im zentralen, atrophischen Bezirk sind normal gefüllte Aderhautgefäße sichtbar. V jds. 5/35.

8. Käthe Sch., geb. 1906, als Bedienung in der Gaststätte ihrer Tochter tätig. FA: Bruder bemerkte Sehverschlechterung im Alter von 36 Jahren. Damaliger Befund (Dr. CREMER, Tuttlingen): Jds. frische Chorioiditis centralis, wahrscheinlich aufgepfropft auf hereditäre Maculaerkrankung.

EA: 1952 Sehverschlechterung, seit 1953 gleichbleibend. Finde sich bei Dunkelheit gut zurecht. Weder Blendungserscheinungen noch Farbensinnstörung bemerkt. 1956 (Augenklinik Heidelberg): Papillen regelrecht, R starkes cilioretinales Gefäß. Jds. spiegelbildlich im Maculabereich in einem etwa 1 PD großen Bezirk feine Pigmentierung mit glitzernden Einlagerungen, darum herum weißlich-wolkige Aufhellungen, wovon die großen Gefäße aber noch nicht erreicht werden. VR 5/35, VL 5/15 p. 1959 Fundus unverändert. V jds. 5/35.

9. Hedwig L., geb. 1911, bemerkte im Herbst 1944 Sehstörung, wurde in der Nervenklinik aufgenommen. Befund Januar 1945 (Augenklinik Heidelberg): Jds. im Maculabereich Pigmentverschiebungen und deutliche Aufhellungsherdchen. R leichtes Netzhautödem. VR Fingerzählen in 1 m, L 5/4 p. Februar 1945 VR 5/20; 1947 VR 5/24, VL 5/5 p. 1948 auch L Sehverschlechterung, habe bis dahin gut lesen können. 1950 V jds. 5/36, Beschwerden seither stationär. 1959 Papillen jds. unauffällig. Jds. im Maculabereich feine, drusenähnliche Aufhellungen und zarte Pigmentierungen, dazwischen punktförmige, glitzernde Einlagerungen. Erkennbare Veränderungen nur auf Macula beschränkt. V jds. 5/35.

10. August G., geb. 1933, Bäcker, klagt seit 1951 über Augenflimmern. Habe stets gut gesehen, sei nie augenkrank gewesen. Befund 1959: Jds. Pseudoneuritis hyperopum, jds. im Bereich der Macula pigmentierte Narben und Aufhellungen, die Fovea aussparend. V jds. mit $+0{,}75 = 5/4$.

11. Willi D., geb. 1928, Kraftfahrer. 1944 habe er bei der Musterung an den Farbtafeln versagt, sonst sei ihm keine Farbensinnstörung aufgefallen. Seit 1959 Sehverschlechterung, führe seither keinen LKW mehr. Werde leicht geblendet, abends sehe er besser als bei Tage, habe in der Dämmerung keine Schwierigkeiten beim Autofahren. Befund 1960: Papillen temporal etwas blaß, deutliche Engerstellung der Arterien. Im Bereich der Macula etwa $^1/_4$ PD große, bräunlich-gelbliche Aufhellung, im regredienten Licht stellenweise cystenartig aufleuchtend. V jds. $+0{,}5 = 5/25$.

12. Karl Sch., geb. 1928, Facharbeiter in einer Gummifabrik. 1952 R Sehverschlechterung. Damaliger Befund: Jds. am hinteren Pol kleine, rundliche, flauschige, zum Teil auch pigmentierte Herdchen, R zahlreicher als L. VR 5/10f, VL $+1{,}0 = 5/4$ p. 1954 zart unscharf begrenzte Herdchen im Zentrum teilweise pigmentiert, L zum Teil größer und silbrig aufleuchtend. VR 5/7,5f, VL 5/4 p. 1957 sehr kräftige Pigmentverschiebungen in der Macula, VR 5/35 p, VL 5/4 p. 1959 auch L Sehverschlechterung. Farbtonunterschiede könne er nur auf großen Flächen gut beurteilen. Werde von Sonnenschein stark geblendet, bei Dämmerung sehe er am besten. Jetziger Befund: R Papille, Gefäße, Peripherie unauffällig. Macula wie zerpflügt, von körneligem Pigment durchsetzt, bei bestimmten Beleuchtungsverhältnissen von atlasartigem Glanz. Am gesamten hinteren Pol sagokornartige, weiß-gelbliche, im Zentrum etwas pigmentierte, nicht scharf abgesetzte Herdchen, die bei indirekter Belichtung hell aufleuchten, im rotfreien Licht weißlich erscheinen und hierbei nach der Peripherie hin heller werden. Diese Herdchen reichen 1—2 PD peripher über die großen Gefäße hinaus und sind auch nasal der Papille noch im Abstand von 4 PD zu sehen, werden aber nach der Peripherie hin schütterer in ihrer Verteilung. L Befund wie R, doch sind hier die drusenähnlichen Veränderungen am hinteren Pol teilweise in grellweiße Herde umgewandelt, besonders oberhalb der Verbindungslinie zwischen Papille und Macula. VR 5/35 p, VL 5/10 p.

13. Käthe H., geb. 1918, Küchenangestellte. 1945 fiel ihr bei Polierarbeiten auf, daß sie Feinheiten nicht so gut sehen konnte wie ihre Arbeitskameradinnen. 1951 deutliche Sehverschlechterung, 1958 noch stärkere Beschwerden. Finde sich abends besser zurecht als bei Sonnenschein. Farbensinnstörung sei ihr nicht sonderlich aufgefallen, habe allerdings schon einmal die falsche Seide zum Stopfen genommen. Befund Januar 1959: Jds. Papillen temporal blasser als normal. Gesamter hinterer Pol schollig destruiert, am stärksten in der Macula, deren Reflexe völlig erloschen sind. Diese destruierenden Veränderungen verlieren sich ohne scharfe Grenze nach den großen Gefäßen hin. Letztere und Peripherie unauffällig. VR 5/50, VL 5/15f. Juni 1959 bis heute V jds. 5/35.

14. Sophie R., geb. 1901. FA: Sohn deuteranop. EA: Seit 1919 leichte Kurzsichtigkeit, habe nie Brille getragen. Seit 1937 zunehmende Sehverschlechterung, könne seit 1945 kein Buch mehr lesen. Finde sich abends gut zurecht. Farbensinnstörung nicht bemerkt, könne im Gegenteil beispielsweise die U-Bahnschächte in Paris infolge der farbigen Bezeichnung gut finden, obwohl ihr das Entziffern der Schrift nicht möglich sei. Befund 1959: Papillen unauffällig. Jds. am hinteren Pol 3—4 PD großer, scharf abgegrenzter, von einigen schwarzen Pigmentflecken durchsetzter, chorioatrophischer Herd, über welchen die Gefäße unbeteiligt hinwegziehen. Im Bereich dieses Herdes deutliche Aderhautsklerose mit teilweise völlig verschlossenem Gefäßlumen. Peripher von diesem großen, zusammenhängenden Herd viele kleine, zum Teil gelbliche, zum Teil pigmentierte, punktförmige und ineinanderlaufende Herdchen, besonders auch nasal von der Papille. Temporal erscheint die Netzhaut oranahe heller gegenüber dem übrigen Fundus abgesetzt. R in der Peripherie bei 8 Uhr radiäres Pigmentband. VR—2,5 = 2/35, VL—2,75 = 2/25f.

15. Inge S., geb. 1946, suchte im Frühjahr 1955 wegen Tränens den Augenarzt auf (Dr. Kieslich, Mosbach): Kein krankhafter Befund, VR + 1,5 = 5/7,5 p, VL + 1,0 = 5/5 p. Herbst 1955 Sehverschlechterung. Mai 1956 (Augenklinik Heidelberg): Jds. im Maculabereich Aufhellungsherde und Pigmentierungen, Foveolarreflex erhalten, Visus Jds. 5/35. Herbst 1956: jds. girlandenförmige, nach der Peripherie hin zarter werdende Pigmentzone um die wabenartig gezeichnete Macula, kein Foveolarreflex. Seit 1958 weitere Sehverschlechterung. 1959 jds. im gesamten Maculabereich bräunliche Pigmentierungen von etwa der Größe eines Foveolarreflexes, im Zentrum dicht stehend, in geringerer Zahl bis zu den großen Gefäßen hin und um die Papille sichtbar. Visus jds. 3/50. 1960: klagt weder über Blendungsgefühl noch über Farbensinnstörung, finde sich nachts so gut zurecht wie andere auch. Befund: Papillen jds. unauffällig. Jds. am hinteren Pol 4 × 5 PD großer, querovaler Bezirk mit punktförmigen Aufhellungen und weniger zahlreichen Pigmentpunkten. Dieser große Herd glänzt unter besonderen Beleuchtungsverhältnissen metallisch auf und geht ohne scharfe Grenze in die normalere Netzhaut über. Bis zu 2 PD nasal der Papille und etwa 1 PD jenseits der großen Gefäße findet sich eine etwa 2 PD breite, ringförmige Zone, in welcher foveagroße, zentral teilweise pigmentierte Aufhellungsherde liegen. Links in der Peripherie bei 2 h ist eine venöse Gefäßgabel von schwarzem Pigment eingescheidet. VR 3/35, VL 2/35.

16. Oskar K., geb. 1925, Fleischermeister. 1943 Sehverschlechterung. 1945 (Augenklinik Heidelberg): Jds. im Bereich der Macula weißlich konfluierende Herdchen und feine Pigmentierungen, V jds. + 0,5 = 5/35. 1948 Befund unverändert. 1951 legte K. die Meisterprüfung im Metzgerhandwerk ab, führte bis 1957 eigene Fleischerei, war dann in fremden Betrieben tätig. Führte bis 1958 PKW. Werde von Sonnenlicht stark geblendet, Dämmerung sei ihm am angenehmsten. Keine Farbensinnstörung aufgefallen. Befund 1960: Papillen regelrecht. Jds. im Bereich der Macula 4—5 PD großer, runder, scharf abgesetzter, blaß-gelblicher, atrophischer Herd, der manchmal atlasartig glänzt und in dessen Zentrum eine zarte, ring-

förmige Pigmentierung zu sehen ist. Im Anschluß an diesen großen, atrophischen Herd sind viele kleine, weißliche, unscharf begrenzte Herdchen bis zu 2 PD jenseits der großen Gefäße und 3 PD nasal der Papille sichtbar, die aber peripher nicht so dicht stehen wie am hinteren Pol. Wegen Rentenbegehrens wird nur ein Sehvermögen von 1/25 jds. angegeben.

17. Rainer J., geb. 1938, Abiturient. 1950 leichte Sehverschlechterung, seit 1954 besonders einschneidend, seit 1956 stationär. Beim Lesen hält er die Bücher immer ins Dunkle. Befund 1959: Papillen unauffällig. Jds. im Maculabereich atlasartig glänzende, von hellen Pünktchen und Pigmentierungen durchsetzte, scharf abgegrenzte, etwa $^1/_2$ PD große Zone, um diese herum bis zu den großen Gefäßen hin weißgelbliche, flauschige Herdchen, die teilweise durch weißliche Brücken miteinander verbunden sind. V jds. 5/50.

18. Hedwig K., geb. 1916. Seit 3. Lebensjahr Brille wegen Kurzsichtigkeit. Seit 1954 zeitweise Verschwommensehen. Befund 1959: Papillen unauffällig. Maculabreich erscheint jds. verdünnt und von glitzernden Einlagerungen durchsetzt. V jds. mit $-12{,}0$ comb. cyl $-1{,}0 = 2/35$.

19. Eva W., geb. 1939, Damenschneiderin. Seit Dezember 1955 jds. langsam zunehmende Sehverschlechterung mit Verschwommensehen. Juli 1956 deutliche Zunahme. Damaliger Befund: Papillen unauffällig. Jds. im Maculabereich kleine, pigmentierte Herdchen in zartem Ödem, darum herum breiter Kranz zahlreicher kleiner und kleinster Aufhellungsherdchen, die zum Teil scharf, zum Teil diffus begrenzt und stellenweise pigmentiert sind. VR $+0{,}5$ comb. cyl $+1{,}0$ A $110^0 = 5/25$, VL $+1{,}0 = 5/25$. Anomaloskop angenommen 0/89 bis 60/22—27. 1957 Papillen temporal leicht abgeblaßt, Degenerationsherdchen auch nasal der Papille sichtbar. V jds. 5/36. Legte damals Gesellenprüfung als Damenschneiderin ab. 1960: Werde bei Sonnenschein stark geblendet, könne nur mit dem Rücken zum Fenster hin lesen. Nachts finde sie sich gut zurecht wie andere. Keine Farbensinnstörung bemerkt. Schneidert Kleider aus selbst gekauften Stoffen. Pigmentierung der Macula hat etwas zugenommen. VR 5/50, VL 5/35.

Über die elektroretinographisch ermittelten Sensitivitätskurven (Patient 3 und 15) wurde bereits teilweise berichtet (JAEGER u. Mitarb.). In einer späteren Arbeit aus unserer Klinik soll genauer darauf eingegangen werden.

Bei 15 der Genannten (Nr. 1—6, 9—12, 14—16, 18, 19) konnten wir eine eingehende internistische und neurologische Untersuchung veranlassen, wobei nur bei Patient Nr. 4 ein pathologischer Befund in Form der beschriebenen neurohormonalen Regulationsstörung gefunden wurde. Das EEG zeigte bei keinem dieser hierauf Untersuchten verwertbare pathologische Veränderungen. Es handelt sich fast durchweg um intelligente Menschen, die der Allgemeinheit nicht zur Last fielen, teilweise sogar gehobene Berufe ausfüllten.

Bei 8 der Betroffenen ließen wir ein Audiogramm anfertigen (Nr. 1 bis 3, 5, 6, 12, 15, 16). Bei den älteren Patienten Nr. 6 und 16 war ein Ausfall für höhere Schallfrequenzen nachweisbar.

Und nun zur *Besprechung der Farbensinnstörung.*

Bereits bei der Prüfung mit pseudoisochromatischen Tafeln machten die meisten der hier angeführten Patienten Fehler, wie wir sie von Probanden mit angeborenen Farbensinnstörungen gewohnt sind, d.h.

sie lasen auf den Ishihara-Tafeln die Vexierzahlen an Stelle der vom normalen Farbentüchtigen erkennbaren Zeichen und benannten ohne Zögern solche Tafeln richtig, die vom Farbentüchtigen nur schwer entziffert werden können. Diese Befunde wiesen darauf hin, daß die herabgesetzte Sehschärfe für das Versagen bei dieser Untersuchung nicht allein verantwortlich gemacht werden konnte.

Ein erhöhtes Farbkontrastempfinden war nur selten nachweisbar. So wurde beispielsweise der Punkt auf den Stilling-Tafeln Nr. 29 und 30 fast stets richtig als „Grau" bezeichnet.

Weiteren Aufschluß erbrachten die Anomaloskop-Untersuchungen. Es war oft erstaunlich, wie leicht die Patienten das nur 2^0 große Gesichtsfeld trotz der herabgesetzten Sehschärfe erkennen konnten. Probanden mit etwa entsprechenden objektiven Maculaveränderungen, die eine Chorioiditis durchgemacht haben, ist es meist unmöglich, das Feld zu finden.

In dem folgenden Diagramm (Abb. 1) sind die Einstellungen der untersuchten 19 Patienten, teilweise für beide Augen getrennt, verzeichnet. Mit dicken Strichen sind die Einstellungen der Dichromaten und eines total Farbenblinden eingetragen, mit dünnen Strichen die von Patienten mit hereditärer Maculadegeneration. Wie ersichtlich, liegen die Einstellungen der Letztgenannten etwa fächerförmig zwischen den Strichen verteilt, die einen Protanopen und einen Achromaten charakterisieren sollen. Bei geringer Einstellungsbreite benötigen die Patienten mehr Rot, als es ein normaler Farbentüchtiger für das Mischlicht fordert. Diese Farbgleichungen entsprechen also denen der Protanomalen. In den Fällen aber, in denen beide Endgleichungen angenommen werden, nähern sich die Ergebnisse denjenigen, die von Achromatopsien gewonnen werden.

Nun kommt aber die auffällige Einstellung der total Farbenblinden dadurch zustande, daß deren Maximum der spektralen Helligkeitsverteilung nach dem kurzwelligen Spektralbereich verlagert ist. Auch die Farbgleichungen der Protanopen sind hierdurch zu erklären, liegt deren Maximum der spektralen Helligkeitsempfindung doch zwischen dem des normalen Farbentüchtigen und dem des Achromaten.

Es war daher auf Grund der Anomaloskop-Einstellungen zu erwarten, daß das Maximum der spektralen Helligkeitsempfindung bei Patienten mit hereditärer Maculadegeneration ebenfalls nach dem kurzwelligen Spektralbereich verlagert ist, und zwar in unterschiedlicher Weise.

Wir haben bei mehreren der Genannten die spektrale Helligkeitsverteilung im Tagessehen am Flimmerphotometer bestimmt und im folgenden Diagramm einige charakteristische Kurven eingezeichnet (Abb. 2). Die dick ausgezogenen Linien geben die Kurven wieder, die wir von einem normalen Trichromaten und einem Achromaten gewonnen haben. Dazwischen liegen die Helligkeitsverteilungskurven von einigen der oben angeführten Patienten. Besonders auffällig ist der starke

Helligkeitsverlust im Rot, wofür in der Tabelle der relative Helligkeitswert für das Filter mit dem Durchlaßmaximum bei 635 mμ im Vergleich zu den entsprechenden Meßwerten eines normalen Farbentüchtigen, eines Protanopen und eines total Farbenblinden ein Maßstab sein soll.

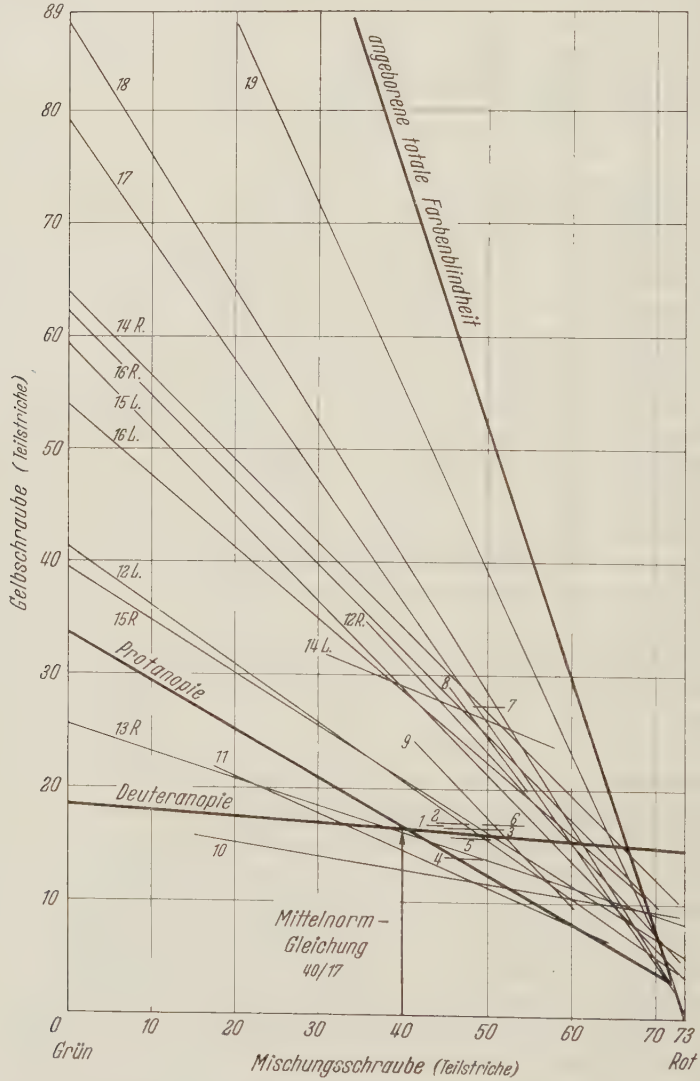


Abb. 1. Anomaloskop-Einstellungen bei hereditärer Maculadegeneration. Stark ausgezogene Linien: Einstellungen angeborener Farbensinnstörungen. Dünnere Linien: Einstellungen der Patienten mit hereditärer Maculadegeneration, deren Ordnungsnummern der Tabelle entsprechen. Zum Teil sind die Einstellungen beider Augen getrennt wiedergegeben. Die Länge der Strecken gibt die Einstellungsbreite an

Die spektrale Helligkeitsverteilung der Netzhautperipherie haben wir mit Hilfe der Peripheriewert-Tafeln nach ENGELKING bestimmt (Abb. 3). Mit Hilfe dieser relativ einfachen Methode sind Protostörungen recht gut von normalen Farbentüchtigen zu unterscheiden, denn auch in

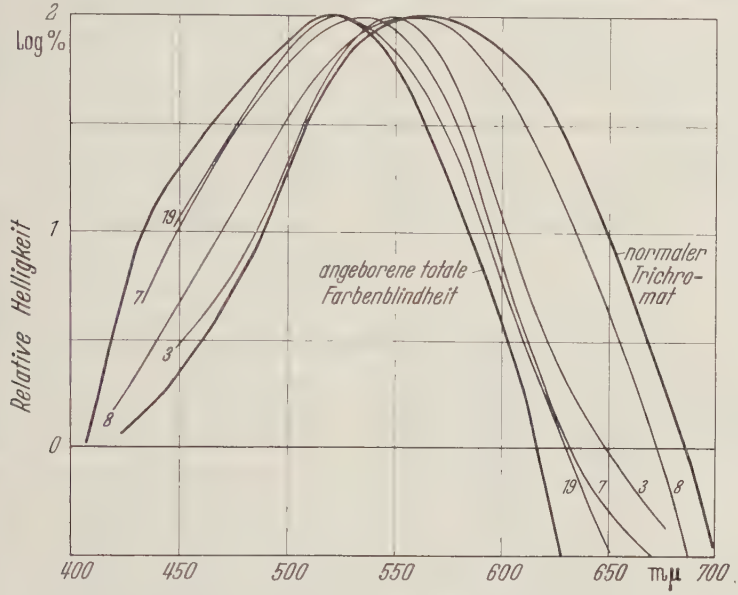


Abb. 2. Spektrale Helligkeitsverteilung bei hereditärer Maculadegeneration (Tagessehen, energiegleiches Normalspektrum, Maximum auf 100 umgerechnet). Stark ausgezogene Kurven: Spektrale Helligkeitsempfindung eines normalen Trichromaten und eines Achromaten, dazwischen die schwächer gezeichneten Kurven von Patienten mit hereditärer Maculadegeneration, deren Ordnungszahlen der Tabelle entsprechen

der Peripherie der Netzhaut ist für erstere das Spektrum am langwelligen Ende verkürzt. Sie erkennen daher den roten und den orangefarbenen Punkt auf einem sehr viel dunkleren Untergrund nicht, als dies beim Normalen der Fall ist.

Bei den hier besprochenen Fällen von hereditärer Maculadegeneration waren die Peripheriewerte völlig normal.

Die Angaben der total Farbenblinden weichen bei dieser Untersuchung von denen der Farbentüchtigen noch stärker ab als die der Protostörungen. Die Erstgenannten werden auch bei direkter Fixation in der Beurteilung von Helligkeitsdifferenzen nicht durch Farbentöne gestört. Bei einigen unserer Patienten (Nr. 16, 18) konnten wir ebenso vorgehen: Bei zentraler Fixation deckten sich die Angaben mit denen der total Farbenblinden, während bei Darbietung der Tafeln im Bereich der Netzhautperipherie die farbigen Punkte auf den Grautafeln nicht erkannt wurden, die der normale Farbentüchtige auswählte.

Ein ähnliches Ergebnis wurde mit dem Panel D-15-Test erzielt. Die von der erworbenen Farbensinnstörung am stärksten Betroffenen stellten Farbfolgen zusammen, wie sie auch von Versuchspersonen mit angeborener totaler Farbenblindheit bevorzugt wurden (Abb. 4). Im allgemeinen konnten jedoch aus den bei diesem Test zusammengestellten Farbfolgen keine sicheren Schlußfolgerungen auf die Art der Farbensinnstörung gezogen werden.

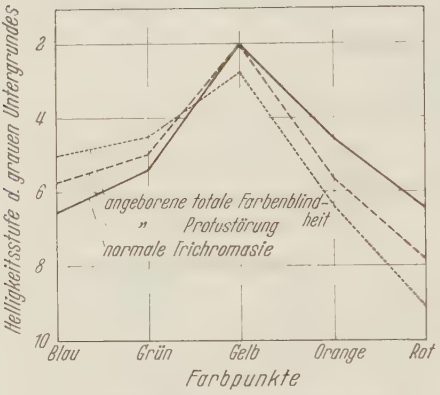


Abb. 3. Peripheriewerte, bestimmt mit den Peripheriewert-Tafeln nach ENGELKING. Die bei Patienten mit hereditärer Maculadegeneration in der äußersten Netzhautperipherie erhobenen Befunde entsprechen denen der normalen Trichromaten

Genauer ließ sich die Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne am Spektralfarbenmischapparat bestimmen. Im folgenden Diagramm (Abb. 5) sind die entsprechenden Kurven von einigen der aufgeführten Patienten im Vergleich zu den Angaben eines normalen Trichromaten eingezeichnet.

ENGELKING hat gezeigt, daß das Maximum der spektralen Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne im langwelligen Bereich, welches normalerweise bei 590 mμ liegt, bei Deuteranomalen nach 610 mμ, bei

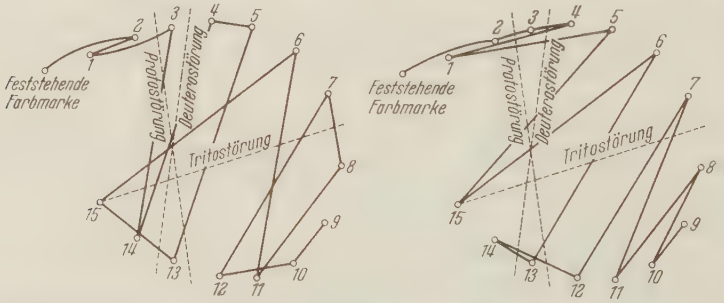


Abb. 4. Farnsworth Panel D-15-Test: Links eingestellte Farbfolge der Patientin Nr. 18 mit hereditärer Maculadegeneration, rechts die einer Vp. mit angeborener totaler Farbenblindheit

Protanomalen nach 570 mμ verschoben ist. Dieser Befund ist auf Grund der Dreikomponentenlehre des Farbensehens verständlich, ist doch auch der Schnittpunkt der roten Spektralwertkurve mit der grünen beim Protanomalen mehr nach dem kurzwelligen, beim Deuteranomalen mehr nach dem langwelligen Spektralbereich hin verschoben (KOHLRAUSCH). Bei extremen Graden von angeborener Farbensinnanomalie treffen diese

Regeln hinsichtlich der spektralen Unterschiedsempfindlichkeit offensichtlich nicht mehr zu (Rosencrantz, McKeon u. Wright). Jedoch ist auch dann das Maximum im langwelligen Spektralbereich stets stärker von der Störung betroffen als dasjenige bei 490 mμ.

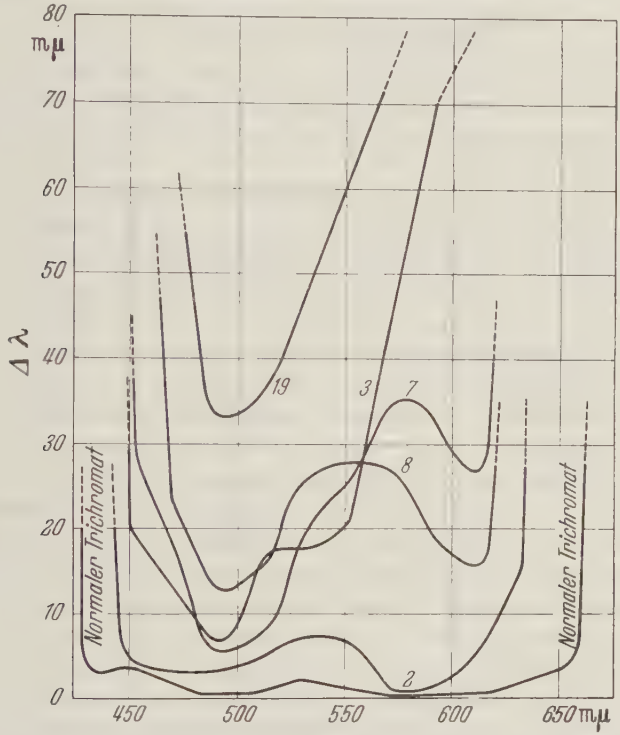


Abb. 5. Spektrale Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne bei hereditärer Maculadegeneration im Vergleich zu einem normalen Trichromaten. Die Ordnungszahlen der Patienten entsprechen denen der Tabelle

In unserem Diagramm ist zuunterst die Kurve dargestellt, die von einem normalen Trichromaten gewonnen wurde, und welche die bekannten Hauptmaxima bei 490 und 590 mμ aufweist. Die oberste, haarnadelförmige Kurve gibt die Angaben wieder, die von der Patientin mit dem auffälligsten Anomaloskop-Befund erhalten wurden. Bei ihr war eine meßbare Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne überhaupt nur im kurzwelligen Spektralbereich zu erhalten, wie wir es von den Prot- und Deuteranopen her kennen. Zwischen diesen beiden Extremen liegen die Kurven von vier weiteren, hierauf untersuchten Patienten. Bei der Vp. mit der geringgradigen Abweichung am Anomaloskop (Nr. 2) ist das Maximum im langwelligen Bereich nach 570 mμ verschoben, d.h. sie gleicht auch bei dieser Untersuchungsmethode einer angeborenen

Protanomalie. Die drei übrigen haben im langwelligen Spektralbereich eine deutlich geringere Unterschiedsempfindlichkeit als bei 490 mμ. Diese Befunde decken sich mit denen, die von Patienten mit höhergradiger Prot- und Deuteranomalie gewonnen wurden.

Besprechung der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß es bei der hereditären Maculadegeneration im Bereich des hinteren Augenpols stets zu einer erworbenen Farbensinnstörung kommt, wobei jedoch nicht die Macula allein hiervon betroffen ist. Oft genug sind bereits objektive Netzhautveränderungen bis zu den großen Gefäßen und darüber hinaus sichtbar. Dementsprechend wurden mit Hilfe des Flimmer-ERG bei einer Reizfläche von 40° Durchmesser bei den beiden hierauf untersuchten Patienten Sensitivitätskurven gewonnen, die denen der Protostörungen ähnlich sahen. In der weiteren Netzhaut-Peripherie zwischen 40 und 60° konnte hingegen mit Hilfe der Peripheriewert-Tafeln nach ENGELKING stets eine normale spektrale Helligkeitsverteilung nachgewiesen werden.

Offensichtlich wird bei diesem Leiden der „Rot-Receptor" am stärksten betroffen, wenn wir unseren Erklärungsversuchen die trichromatische Hypothese des Farbensehens zugrunde legen. Langwellige Lichter werden von unseren Patienten sehr viel dunkler beurteilt als von Normalen, sie gleichen hierin den angeborenen Protostörungen, ja entsprechen teilweise den Achromatopsien. Anscheinend ist das Pigment oder das morphologische Substrat, welches auf langwelliges Licht reagiert, besonders empfindlich und leicht angreifbar.

Es sei in diesem Zusammenhang an die Blendungsversuche von BRINDLEY erinnert, der mit sehr hellen Strahlen verschiedener Wellenlänge eine stets gleichartige Verschiebung der Rayleigh-Gleichung hervorrufen konnte. Und zwar stieg nach der Blendung der Anteil der roten Mischungskomponente merklich an, d.h. der die Rotempfindung auslösende Prozeß war am stärksten gestört worden.

In verschiedenen Arbeiten wird die Frage erörtert, ob die Farbensinnstörung bei Maculadegeneration durch das gleichzeitige Vorkommen zweier Erbleiden zustande komme. Bei der Häufigkeit angeborener Farbensinnstörungen ist eine solche Kombination durchaus einmal denkbar. So handelt es sich bei der von HALBERTSMA mitgeteilten Sippe offensichtlich um das zufällige Zusammentreffen dieser beiden hereditären Affektionen, worauf WAARDENBURG bereits hingewiesen hat. Leider ist den mitgeteilten Befunden nicht zu entnehmen, ob die Farbensinnstörung bei Familienangehörigen mit und ohne Maculadegeneration die gleiche gewesen ist.

FRANCESCHETTI erwähnt 2 protanomale Schwestern mit hereditärem Macularleiden, deren Brüder farbensinngestört waren, deren Vater aber

einen normalen Farbensinn hatte. Er diskutiert die Möglichkeit, daß die Manifestierung der Farbensinnstörung durch das Gen verursacht sein könne, welches die Maculaerkrankung bedinge.

Rieger spricht in seiner Arbeit über die tapetoretinale Degeneration (1925) die Vermutung aus, daß die Farbensinnstörung der von einer Maculadegeneration Betroffenen wahrscheinlich durch lokale Degenerationsvorgänge hervorgerufen wird. In seiner letzten Zusammenfassung dieses Krankheitsbildes (1958) weist er aber darauf hin, daß das Verhältnis dieser beiden Veränderungen in genetischer Hinsicht noch nicht geklärt sei.

Wir sind der Überzeugung, daß die bei Maculadegeneration beobachtete Farbensinnstörung eine durch die Degeneration sekundär erworbene Störung ist. Abgesehen davon, daß gerade Protostörungen zu den selteneren angeborenen Farbensinnstörungen gehören, sprechen hierfür die gleichartigen Befunde bei den verschiedensten morphologischen Variationen dieses Leidens, die Beschränkung dieser Funktionsstörung auf den hinteren Augenpol und auch die Untersuchungsergebnisse bei Familienangehörigen, die nach den bekannten Vererbungsgesetzen eine entsprechende Farbensinnstörung hätten aufweisen müssen. Bei 2 der hier mitgeteilten Patientinnen mit erworbener Protostörung war Vater oder Sohn deuterogestört (Nr. 2, 14).

Es ist allerdings bemerkenswert, daß die Patienten trotz der deutlich pathologischen Anomaloskop-Befunde häufig nichts von ihrer Farbensinnstörung bemerkt haben. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu der allgemeinen Regel, daß sich erworbene Farbensinnstörungen von den angeborenen gerade dadurch unterscheiden, daß die Patienten eine Minderung ihres Farbunterscheidungsvermögens angeben. Diese auffällige Abweichung hängt sicherlich damit zusammen, daß die Störung nur allmählich beginnt und zunimmt, die Netzhautperipherie farbentüchtig bleibt, also größere farbige Flächen richtig beurteilt werden können, und zum anderen Fehlurteile auf die schlechte Sehschärfe zurückgeführt werden.

Dennoch scheint zumindest die Helligkeitsempfindung bei der subjektiv bemerkten Funktionsstörung eine große Rolle zu spielen. So hatte Patientin Nr. 13 auf beiden Augen praktisch die gleiche Sehschärfe. Sie bezeichnete aber eindeutig ihr rechtes Auge als das schlechtere, mit welchem sie am Anomaloskop beide Endgleichungen annahm und welches flimmerphotometrisch eine starke Verlagerung des Maximums der spektralen Helligkeitsempfindung aufwies.

Erworbene Farbensinnstörung und intakte Dunkeladaptation deuten darauf hin, daß vornehmlich das System des Tagessehens bei diesem Leiden von der Degeneration betroffen wird. Dies geht oft so weit, daß die Patienten vom Tageslicht geblendet werden und auch bei trübem

Wetter eine Sonnenbrille tragen, wie wir es von Achromatopsien gewohnt sind (Nr. 4, 6, 7, 11—13, 16—18). Dadurch unterscheidet sich diese Form der tapetoretinalen Degeneration schon bei der Erhebung der Anamnese von der sog. „Pigmentdegeneration", bei welcher bekanntlich eine erworbene Nachtblindheit besteht. Auf weitere klinische Unterscheidungsmerkmale soll nur kurz hingewiesen werden: Trotz teilweise erheblicher Zentralskotome haben wir bei keinem der mitgeteilten Patienten einen Strabismus beobachtet. Ferner handelt es sich in der Mehrzahl um Emmetrope. — Bei der Pigmentdegeneration hingegen findet man sehr häufig eine Störung des Binocularsehens neben einem Astigmatismus myopicus.

Die Schwere der bei hereditärer Maculadegeneration erworbenen Farbensinnstörung ist weitgehend unabhängig von der verbliebenen Sehschärfe, den objektiven Veränderungen am Augenhintergrund und der Dauer der Erkrankung (vgl. Tabelle). Die Untersuchung mit dem Anomaloskop kann aber hierbei unter Umständen eher Funktionsausfälle aufdecken als die Bestimmung der Sehschärfe (s. Patient Nr. 2, 6, 10, 11).

Zusammenfassung

19 Patienten mit hereditärer Maculadegeneration wurden insbesondere auf Farbensinnstörungen hin untersucht. Bereits die Einstellungen am Anomaloskop wiesen darauf hin, daß die spektrale Helligkeitsverteilung gegenüber der des normalen Trichromaten verändert sein mußte. Dies konnte durch Untersuchungen am Flimmerphotometer bestätigt werden:

Das Maximum der spektralen Helligkeitsempfindung ist unterschiedlich stark nach dem kurzwelligen Spektralende hin verschoben. Die bei der Farbensinnprüfung gemachten Angaben ähneln daher bei leichteren Fällen denen der angeborenen Protostörungen, in schwereren sogar denen der Achromatopsien. Auch die Ergebnisse bei der Bestimmung der spektralen Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne sprechen vornehmlich für eine Schädigung des die Rotempfindung auslösenden Empfängers.

Diese durch die Degeneration erworbene Farbensinnstörung betrifft nicht allein den Bereich der Macula, sie ist jedoch weitgehend auf den hinteren Augenpol beschränkt. Die spektrale Helligkeitsverteilung der äußeren Netzhautperipherie entspricht dagegen der des normalen Trichromaten.

Die Schwere der erworbenen Farbensinnstörung ist im wesentlichen unabhängig von den objektiven Veränderungen am Augenhintergrund, dem Ausbruchsalter und der Dauer der Erkrankung sowie der verbliebenen Sehschärfe. Unter Umständen kann die Untersuchung am Anomaloskop vor Beginn subjektiver Sehstörungen eine Funktionsminderung aufdecken.

Literatur

Batten, R. D.: Two brothers with symmetrical disease of the macula, commencing at age of fourteen. Trans. ophthal. Soc. U.K. **17**, 48 (1897).

Behr, C.: Die Heredodegeneration der Macula. Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 465 (1920).

Best, F.: Über eine hereditäre Maculaaffektion. Z. Augenheilk. **13**, 199 (1905).

Blank: Beiderseitige Maculaveränderungen bei 3 Geschwistern. S.-B. Wien. Ophthal. Ges. Ref. Z. Augenheilk. **64**, 388 (1928).

Brindley, G. S.: The effects on colour vision of adaptation to very bright lights. J. Physiol. (Lond.) **122**, 332 (1953).

Chance, B.: Symmetric macular degeneration in a brother and sister. Amer. J. Ophthal., Ser. III **3**, 241 (1920).

Clausen: Heredodegeneration der Macula. S.-B. der Ver.igg der Augenärzte der Prov. Sachsen, Anhalt u. der Thüring. Lande. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **67**, 117 (1921).

Davis, C. T., and R. W. Hollenhorst: Hereditary degeneration of the macula. Amer. J. Ophthal. **39**, 637 (1955).

Dollfus, M. A.: Une famille de dégénérescence rétinienne maculaire héréditaire. Bull. Soc. franç. Ophtal. **61**, 344 (1948).

Engelking, E.: Über die spektrale Verteilung der Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne bei den verschiedenen Formen der anomalen Trichromasie. Klin. Mbl. Augenheilk. **77**, Beilageh., 61 (1926).

Franceschetti, A.: Über die Dominanzverhältnisse bei der Vererbung angeborener Farbensinnstörungen. Ber. 11. Tagg Dtsch. Physiol. Ges. Ref. Ber. ges. Physiol. **50**, 312 (1929). — Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. I, S. 759. 1930.

François, J., et G. Verriest: Les dyschromatopsies acquises. Ann. Oculist. (Paris) **190**, 835 (1957).

François, J., G. Verriest, A. De Rouck et M. Humblet: Dégénérescence maculaire juvenile avec atteinte prédominante de la vision photopique. Ophthalmologica (Basel) **131**, 393 (1956).

Halbertsma, K. T. A.: Über erbliche Entartung des gelben Fleckes (zusammen mit Farbenblindheit). Ned. T. Geneesk. **71** (II), 20, 2056 (1927). — Klin. Mbl. Augenheilk. **80**, 794 (1928).

Jaeger, W., P. Grützner, K.-H. Jessen u. P. Lux: Subjektive und objektive spektrale Helligkeitsverteilung bei angeborenen und erworbenen Farbensinnstörungen. Symposium über die Physiologie des visuellen Systems, Freiburg. 1960. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (im Druck).

Kahán, A., u. M. Sipos: Die Feinstruktur der Maculagegend im Licht der Funktionsprüfung von zentralen tapetoretinalen Degenerationsfällen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **151**, 476 (1951).

Kodilinye, H. C.: Cases of familial macula dystrophy. Trans. Ophthal. Soc. U.K. **71**, 695 (1952).

Kohlrausch, A.: Die Eichung der anomalen Trichromaten. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 12/II, S. 1560. 1931.

Landolt, E.: Über gleichartige, von der Sehschärfe unabhängige Farbsinnstörung bei 3 Geschwistern mit Maculadegeneration. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 323 (1955).

McFarland, C. B.: Heredodegeneration of the macula lutea. Arch. Ophthalm. (Chicago) **53**, 224 (1955).

McKeon, W. M., and W. D. Wright: The characteristics of protanomalous vision. Proc. physiol. Soc. **52**, 464 (1940).

Rieger, H.: Ein Beitrag zur Kasuistik der tapetoretinalen Degeneration. Z. Augenheilk. **57**, 429 (1925).
— Erbpathologie des Auges. In: Der Augenarzt, Bd. I, S. 174. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
Rosencrantz, C.: Über die Unterschiedsempfindlichkeit für Farbentöne bei anomalen Trichromaten. Z. Sinnesphysiol. **58**, 5 (1926).
Sorsby, A., and J. B. Davey: Dominant macular dystrophy. Brit. J. Ophthal. **39**, 385 (1955).
Stargardt, K.: Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **71**, 534 (1909). Z. Augenheilk. **30**, 95 (1913); **35**, 249 (1916).
Steinmetz, R. D., N. O. Kenneth and C. W. Rucker: Some physiologic considerations of hereditary macular degeneration. Amer. J. Ophthal. **42**, 304 (1956).
Vail, D., and D. Shoch: Hereditary degeneration of the macula. Trans. Amer. ophthal. Soc. **56**, 58 (1958).
Waardenburg, P. J.: Kleurenblindheit, Netvliesafwijking en erfelijkheid. Ned. T. Geneesk. **71** (II), 22, 2292 (1927).
Wagner, H.: Maculaaffektion, vergesellschaftet mit Haarabnormität von Lanugotypus, beide vielleicht angeboren bei 2 Geschwistern. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **134**, 74 (1935).

Dr. P. Grützner, Universitäts-Augenklinik, Heidelberg, Bergheimer Str. 20

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 117—129 (1961)

Aus der II. Universitäts-Augenklinik in Wien
(Vorstand: Prof. Dr. J. Böck)

Chromosomale Anomalien und die Vererbung angeborener Farbensinnstörungen*

Von

R. G. Frey

Mit 6 Textabbildungen

1876 hat Horner festgestellt, daß die angeborene sog. Rot-Grün-Blindheit denselben Vererbungsmodus wie die Hämophilie aufweist. Für diese hatte Nasse schon 1820 die Regel aufgestellt, daß sich die Krankheit von kranken Männern durch gesunde Frauen auf männliche Nachkommen überträgt (Fleischer). Über die korrekte Erklärung des Vererbungsmechanismus der angeborenen Farbensinnstörungen verfügen wir seit Anfang dieses Jahrhunderts, da auf Grund der Ergebnisse der experimentellen Genetik gezeigt werden konnte, daß es sich hier um eine geschlechtsgebundene Vererbung handelt, d.h. daß die betreffenden Gene in einem der Geschlechts-Chromosomen und zwar im X-Chromosom lokalisiert sind. Bis 1956 galt die Annahme, daß der Mensch normalerweise 48 Chromosomen hat. Seit den Untersuchungen von Tjio und Levan wurde nun übereinstimmend gefunden, daß es nur 46 Chromosomen und zwar 44 Autosome und 2 Geschlechts-Chromosomen sind. Frauen weisen bekanntlich 2 X-Chromosomen auf, beim Mann sind das 45. und 46. Chromosom verschieden: eines ist mit dem X-Chromosom der Frau identisch, das andere, wesentlich kleinere Geschlechts-Chromosom wird Y-Chromosom genannt. Die einschlägigen Untersuchungen sind technisch recht schwierig und konnten erst in den letzten Jahren mit entsprechender Genauigkeit und in größerem Umfang durchgeführt werden.

Wir sprechen von geschlechtsgebundener Vererbung und wissen, daß etwa 8% der Männer und etwa 0,4% der Frauen eine angeborene Störung des Farbensinns aufweisen. Hier müssen wir aber die Frage einflechten: „Was ist Geschlecht und nach welchen Kriterien bestimmen wir es?" Wenn der Arzt oder die Hebamme die bei der Geburt eines Kindes gestellte Frage „Bub oder Mädel?" nach Untersuchung der äußeren Genitalien ohne Zögern beantworten kann, so ist dies sicherlich die zunächst richtige Antwort und betrifft das phänotypische Geschlecht. Dies kann aber im Widerspruch stehen zu den vorhandenen Gonaden

* Auszugsweise vorgetragen in der Ophthalmologischen Gesellschaft in Wien, am 14. November 1960.

und wir wissen, daß es Fälle gibt bei denen gonadales und phänotypisches Geschlecht verschieden sind — wir sprechen dann von Pseudohermaphroditismus. Ferner gibt es noch das bürgerliche Geschlecht, welches im Standesamt gemeldet ist und schließlich wäre noch das Geschlecht zu nennen, welches das Individuum zu besitzen meint und das sein Verhalten bestimmt.

Nun, die Feststellung des gonadalen Geschlechts ist nicht immer möglich, eine zufällige Beobachtung schien einen Weg zu zeigen, um in einfachster Weise das tatsächliche „chromosomale" Geschlecht eines Individuums festzustellen. Barr und Bertram studierten das Problem der Ermüdung, indem sie bei Katzen den N. hypoglossus reizten und dann nach verschieden langer Überlebenszeit die Strukturänderungen in den Neuren des Hypoglossuskernes untersuchten. Dabei ließ sich bei bestimmten Tieren eine auffällige Chromatinansammlung an der Kernmembran feststellen, die sich durch die Untersuchungsbedingungen zunächst in keiner Weise erklären ließ, bis sich 1949 herausstellte, daß sich diese Chromatinanhäufung, die nun „Geschlechts-Chromatin" heißt, nur bei weiblichen Tieren fand. Weitere Untersuchungen bestätigten dies und man stellte diese Form der Bestimmung des „genetischen" Geschlechts über alle anderen Kriterien. Bei der Einordnung von Pseudohermaphroditen und von diesen nahestehenden Individuen ließ man sich eine Zeitlang nur vom Geschlechts-Chromatin leiten.

Man kann praktisch in allen Geweben weiblicher Wesen dieses Geschlechts-Chromatin in Form des Nuclearsatelliten sehen (Abb. 1), während es bei männlichen praktisch fehlt (Abb. 2). So konnten Pedler und Ashton auch bei der Untersuchung des Auges das Geschlechts-Chromatin im Epithel der Lidhaut, der Cornea und der Ciliarfortsätze nachweisen, ferner im Stroma der Iris und des Ciliarkörpers sowie in den Ganglien- und Körnerzellen der Netzhaut. Am einfachsten ist die Untersuchung eines Abstriches der Mundschleimhaut.

Eine weitere Vereinfachung der Bestimmung des genetischen Geschlechts schien durch die hämatologische Geschlechtsbestimmung gegeben, die von Davidson und Smith ausgearbeitet und 1954 publiziert wurde: in polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten finden sich für das weibliche Geschlecht spezifische verschiedengestaltige Kernanhänge in Form von Trommelschlegeln, Tropfen oder ungestielten Knötchen (Abb. 3). Es hat sich nun herausgestellt, daß diese Kernanhänge in den Leukocyten nur als ein Geschlechtsmerkmal zu werten, aber nicht mit dem Geschlechts-Chromatin zu identifizieren sind. Die Bestimmung des genetischen Geschlechts aus dem Blutausstrich ist daher nicht mit wünschenswerter Sicherheit möglich (Ashley und Jones). Bezüglich Einzelheiten über die zellkernmorphologische Geschlechtsbestimmung

sei auf die betreffenden Kapitel im Werk von Jones und Scott, auf Hienz bzw. auf Smith und Davidson verwiesen.

Neben den Pseudohermaphroditen gibt es einige andere Zustände, bei denen die geschlechtliche Zuordnung der betreffenden Individuen umstritten war. Es handelt sich um die mit den Namen Morris, Klinefelter bzw. Turner verbundenen Syndrome.

Wiederholt wurden Personen beschrieben, die äußerlich normale, teilweise sehr hübsche Frauen waren, bei denen aber in Inguinalhernien oder im Abdomen wohl Testikel, aber keine Ovarien festgestellt werden konnten. Morris veröffentlichte 1953 aus der Literatur 76 derartige

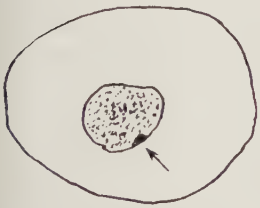


Abb. 1. Epithelzelle mit Geschlechts-Chromatin

Abb. 2. Epithelzelle ohne Geschlechts-Chromatin

Abb. 3. Polymorphkerniger, neutrophiler Leukocyt mit Kernanhang

Fälle, fügte 2 eigene hinzu und charakterisierte das Syndrom folgendermaßen: es handelt sich um „Mädchen" an deren Geschlecht man noch niemals gezweifelt hat; sie sind etwas groß und oft langbeinig. In der Pubertät entwickeln sich normale, ja oft ziemlich umfangreiche Brüste mit kleinen, wenig pigmentierten Mamillen. Das Haupthaar ist normal, die Körperbehaarung dagegen sehr spärlich, meist fehlend — daher auch die Bezeichnung „hairless woman" für dieses Syndrom. Die äußeren Genitalien sind weiblich, die Vagina endet blind, von den weiteren inneren Genitalien sind nur Rudimente vorhanden. Anstelle von Ovarien finden sich, wie erwähnt, Testikel, die histologisch kryptorchen Hoden ähneln. Die Menstruation tritt nicht oder äußerst selten auf. Das Geschlechtsleben dieser Frauen ist normal, ihre Ehe bleibt kinderlos. Oestrogene Stoffe werden in für Frauen normalen Mengen ausgeschieden, ihre Produktionsstätte sind aber die Testikel, denn nach deren Entfernung sistiert die Ausscheidung oestrogener Hormone und es kommt zu somatischen und psychischen klimakterischen Veränderungen. Die Verabreichung oestrogener Substanzen hebt diese Kastrationserscheinungen wieder auf.

Die Feststellung des genetischen Geschlechts z.B. an Hand von Schleimhautabstrichen ergab in diesen Fällen von Morris-Syndrom ein Fehlen des Geschlechts-Chromatins, was für das Vorliegen männlichen

Geschlechts spricht — inwieweit dies richtig ist, darauf kommen wir noch zurück. Bei diesen Fällen von „testikulärer Feminisierung", wie das Syndrom auch genannt wird, handelt es sich nun tatsächlich um einen Pseudohermaphroditismus masculinus in vollkommener Ausprägung. Untersuchungen von Jacobs u. Mitarb. zeigten, daß diese „Frauen" einen männlichen Geschlechts-Chromosomensatz, nämlich je ein X- und ein Y-Chromosom aufweisen und daher von geschlechtsgebundenen vererbten Veränderungen in der gleichen Häufigkeit wie Männer betroffen sein müssen. Bei scheinbaren Ausnahmen von den Erblichkeitsregeln müssen wir unter anderem auch an das Vorliegen dieses Morris-Syndroms denken, das in diesem Zusammenhange noch mehr an Bedeutung gewinnen kann, da es selbst eine familiäre Häufung zeigt und nicht allzu selten sein dürfte. Stewart hat zwei Stammbäume publiziert, die ein Zusammentreffen von Farbenuntüchtigkeit und Morris-Syndrom zeigen und somit die bei einem weiblichen Individuum zunächst regelwidrig erscheinende Farbensinnstörung ohne weiteres erklären läßt.

Ein weiteres in diesem Zusammenhang interessierendes Syndrom wurde 1942 von Klinefelter, Reifenstein und Albright beschrieben. Es handelt sich dabei um phänotypische Männer, die aber nach der Pubertät durch eine Gynäkomastie verschiedenen Grades auffallen können. Sie haben zwar eine normale Potentia coeundi, es findet sich bei ihnen aber eine Azoospermie, die Testes sind klein und teilweise hyalinisiert. Die Untersuchung der Zellkerne dieser Männer ergab, daß viele von ihnen genetisch als Frauen anzusehen waren. Als man dann Fälle entdeckte, bei welchen sich in manchen Samenkanälchen bzw. auch im Sperma bewegliche Samenfäden fanden, so war das Erstaunen groß; man sprach von echter Geschlechtsumkehr, begann aber auch am Wert dieser genetischen Geschlechtsbestimmung zu zweifeln. Klarheit brachte 1959 eine Arbeit von Jacobs und Strong. Bei einem 24jährigen Mann mit klinisch und histologisch eindeutigem Klinefelter-Syndrom zeigte die Untersuchung der Mundschleimhaut, daß deren Kerne das für die Frau typische Chromatinkörperchen enthielten. Bei der Zählung der Chromosomen fanden sich jedoch statt 46 deren 47, darunter war ein Paar X-Chromosomen und ein Y-Chromosom vorhanden. Diese Beobachtung wurde mehrfach bestätigt und wies darauf hin, daß das „weibliche Chromatinkörperchen" wohl dem XX-Komplex entspricht, daß aber das Vorliegen eines positiven Chromatinbefundes nicht zur Diagnose eines weiblichen Geschlechts berechtigt. Solche chromatinpositiven Klinefelters sind also keineswegs weibliche Pseudohermaphroditen, sondern Männer, die ein X-Chromosom zuviel haben. Auch sie können bei Vererbungsstudien scheinbare Ausnahmen verursachen: wenn eine farbenuntüchtige Frau einen Sohn mit normalem Farbensinn hat, so

wurde dies u. a. durch eine Manifestation der Anlage bei einer Konduktorin erklärt oder auf eine Elimination des mütterlichen X-Chromosoms beim Sohn infolge Störungen der Chromosomenteilung zurückgeführt (Siemens, Jaeger). Jetzt wäre in einem solchen Falle auch an ein Klinefelter-Syndrom zu denken und zwar in der Form, daß der Sohn ein — sit venia verbo — farbenuntüchtiges Chromosom von der tatsächlich homozygot farbenuntüchtigen Mutter, vom Vater aber infolge einer Störung der Spermiogenese sowohl ein normales X- als auch ein Y-Chromosom bekommen hat.

Seit langem sind Mädchen bekannt, die ihr Leben lang kleinwüchsig und infantil bleiben und eventuell eine Reihe von Mißbildungen zeigen. 1938 beschrieb Turner 7 derartige Mädchen, die Infantilismus, eine Flughautbildung am Nacken sowie einen Cubitus valgus aufwiesen; seither ist dieses Syndrom mit seinem Namen verbunden. Der Habitus der davon betroffenen Patientinnen ist weiblich, wenn auch meist mit ausgesprochener Hypoplasia mammae. Die äußeren und inneren Genitalien sind immer infantil und anstelle der Ovarien findet sich für gewöhnlich nur ein dünner Gewebsstrang, der histologisch dem Ovarialstroma ähnelt. Von einzelnen Ausnahmen abgesehen weisen sie eine primäre Amenorrhoe auf, wobei die Gonadotropinausscheidung erhöht ist. An weiteren Mißbildungen finden sich unter Umständen Anomalien an Fingern und Zehen, Epicanthus, angeborene Herzfehler, Anomalien der Nieren sowie Ohrdeformitäten; ein niederer Intelligenzquotient ist nicht selten.

Die Untersuchung der Zellkerne ließ in diesen Fällen das weibliche Chromatinkörperchen zumeist vermissen, man sprach daher von Pseudofrauen und erklärte ihre Entstehung auf Grund entwicklungsmechanischer Störungen im Sinne einer Gonadenaplasie bzw. Ovarialagenesie. 1956 fanden Polani u. Mitarb. unter 25 Fällen von Turner-Syndrom 4 farbenuntüchtige — ein Prozentsatz, der für Frauen viel zu hoch liegt. Auch dies wurde als Beweis dafür angesehen, daß es sich bei diesen verkümmerten Frauen de facto um Männer handeln müsse. Allerdings erörterten die Autoren schon damals die Möglichkeit einer XO-Konstitution und meinten, daß bei abnormen Individuen die Geschlechtsbestimmung aus dem Zellkern nicht immer dem tatsächlichen chromosomalen Geschlecht entspräche. Man stand damals noch immer unter dem Eindruck der an der Taufliege gewonnenen Erkenntnisse, bei der nur die Ein- oder Mehrzahl der X-Chromosomen für die Geschlechtsbestimmung ausschlaggebend ist: bei Drosophila ist also ein XXY-Individuum weiblich, ein solches mit XO-Konstitution ist ein Männchen. Beim Menschen dagegen bestimmt das Vorhandensein oder das Fehlen des Y-Chromosoms männliches oder weibliches Geschlecht. Als Ausnahmen davon besprachen wir das Morris-Syndrom, bei dem ein Gen

die Entwicklung des betreffenden Individuums trotz seiner XY-Konstitution in einen Pseudohermaphroditen erzwingt. Ein anderes Beispiel für die Möglichkeit, daß beim Menschen der Chromosomenmechanismus

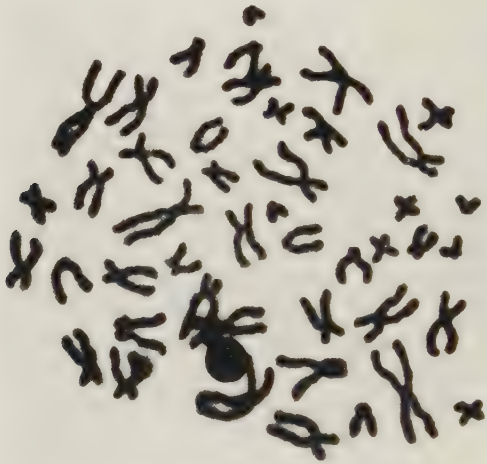


Abb. 4. Chromosomen (45) einer Patientin mit Turner-Syndrom. Durch Colchicin gehemmte Metaphase einer Knochenmarkzelle. Feulgen-Quetschpräparat (2200 ×). Der runde schwarze Fleck dürfte einem Öltröpfchen entsprechen

Abb. 5. Die Chromosomen der in Abb. 4 gezeigten Zelle paarweise der Größe nach geordnet. Das Fragezeichen beim X-Chromosom soll besagen, daß man nicht mit Sicherheit gerade dieses als X-Chromosom bezeichnen kann; es mag sich um dieses auch bei einem der beiden in Größe und Proportion sehr ähnlichen Chromosomen des Paares 6 handeln

der Geschlechtsbestimmung unwirksam wird, besteht in der oben erwähnten Agenesie der Gonaden: wenn sich — aus noch unbekannten Gründen — in einem Embryo keine Keimdrüsen bilden, wird sich der Körper, gleichgültig ob eine XX- oder eine XY-Konstitution vorliegt, in weiblicher Richtung entwickeln.

Nach der Entdeckung der XXY-Konstitution des Klinefelter-Syndroms war es naheliegend für die Turner-Fälle eine XO-Konstitution anzunehmen. Im Verlaufe des Jahres 1959 konnten dies Ford u. Mitarb. an Hand von Chromosomenzählungen beweisen: es fanden sich bei Fällen von Turner-Syndrom 45 Chromosomen mit nur einem X-Chromosom (Abb. 4 und 5)[1].

Es sei hier nur kurz eingefügt, in welcher Weise eine Zählung der Chromosomen durchgeführt werden kann (Ford u. Mitarb.): Sternalpunktat oder eine Gewebekultur werden nach einiger Vorbereitung inkubiert und schließlich mit Colchicin versetzt, das bekanntlich die Zellteilung hemmt. Ein Quetschpräparat wird nach Feulgen gefärbt und bei etwa 2000facher Vergrößerung untersucht.

Diese Befunde bestätigten die seinerzeit (1951) von Platt und Stratton an Hand der Blutgruppen durchgeführten Untersuchungen, daß es sich bei den Turner-Fällen nicht um das Ergebnis einer Parthenogenese handle, denn in einem solchen Falle kann nur ein haploider Chromosomensatz vorliegen.

Einige Jahre hat man die chromatinnegativen Mädchen mit Gonadenaplasie als genetische Männer betrachtet. Dies ist jetzt dahingehend richtigzustellen, daß Patientinnen mit Turner-Syndrom wohl Frauen sind, nur haben sie ein X-Chromosom zu wenig. Auf Grund des Vorhandenseins oder Fehlens des Chromatinkörperchens im ruhenden Zellkern kann also nicht genetisch weibliches oder genetisch männliches Geschlecht diagnostiziert werden, man darf nur von einem chromatinpositiven oder chromatin-negativen Befund sprechen, der lediglich auf das Vorhandensein von zwei oder nur von einem X-Chromosom hinweist und nichts über das Y-Chromosom aussagt.

Es sei hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt, daß auch die Konstitution XXX bei phänotypisch weiblichen Wesen festgestellt wurde: „Superfemale", „Metafemale", „Triplo-X-Frau" (Jacobs u. Mitarb., Stewart und Sanderson).

Für die Entstehung eines Turner-Mädchens kann nun eine Störung der Oogenese oder der Spermiogenese in Betracht gezogen werden und zwar in der Form, daß es bei der Reifeteilung zu einer „non-disjunction" kommt, d.h. also, daß Keimzellen entstehen, die entweder keines oder

[1] C. E. Ford und dem Herausgeber der „Lancet" sei für die Erlaubnis zur Reproduktion dieser Abbildungen auch an dieser Stelle gedankt.

beide Geschlechts-Chromosomen enthalten, wobei das Spermotozoon in diesem Falle einen XY-Satz aufweisen wird, die Eizelle dagegen eine XX-Konstitution hat. Farbensinnstörungen können hier als geeignete Markierung der betreffenden Chromosomen zeigen, ob eine Störung der Oogenese oder der Spermatogenese für die Entstehung der Turner-Fälle verantwortlich ist.

Die bisher von Lenz, Stewart, Ford u. Mitarb. und von Walls mitgeteilten Fälle hatten die Farbensinnstörung von der Mutter ererbt, die Väter waren farbentüchtig; es handelte sich also immer um eine Störung der Spermiogenese. Dies und die Tatsache, daß für die Entwicklung des Turner-Syndroms das mütterliche Alter (s. auch weiter unten) keine Rolle spielt, könnte darauf hinweisen, die Ursache des Turner-Syndroms an und für sich nicht in einer Störung der Oogenese, sondern in einer solchen der Spermiogenese zu suchen (Lenz). Dies ist eigentlich auffällig, denn die sonstigen Beobachtungen, vor allem an den am besten erforschten tierischen Objekten, an der Maus und an der Taufliege, zeigten, daß die meisten chromosomalen Anomalien in einer Störung der Oogenese begründet sind. Mainx ist der Ansicht, daß sowohl das Klinefelter- als auch das Turner-Syndrom stets auf das Nichttrennen der X-Chromosomen bei der Oogenese der Mutter zurückzuführen sind, wobei aber die für das Turner-Syndrom erwähnten Hinweise auf die sicher vorliegende Störung der Spermiogenese allerdings keine Berücksichtigung finden.

Nun wäre das Entstehen einer XXY- und einer XO-Konstitution mit gleicher Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Statt dessen findet sich das Klinefelter-Syndrom mit einer Häufigkeit von etwa 1:1000, die des Turner-Syndroms ist nur etwa 1:5000. Als Erklärung dafür könnte dienen, daß wahrscheinlich viele Träger dieser Anomalie wegen ihrer oft schweren Mißbildungen intrauterin absterben. Die bisher beobachtete Tatsache, daß alle farbensinngestörten Turner-Fälle farbentüchtige Väter hatten, läßt auch daran denken (Lenz 1960), daß O-Eier nicht entwicklungsfähig seien, während O-Spermien offensichtlich befruchtungsfähig sind.

Wir hatten nun Gelegenheit einen Fall von Turner-Syndrom zu sehen, der wohl auf eine Störung der Oogenese zurückgeführt werden muß, da das betreffende Mädchen und ihr Vater in identischer Weise partiell farbenblind, nämlich deuteranop waren und sich für eine Heterozygotie der farbentüchtigen Mutter kein Anhaltspunkt fand. Wir verdanken diesen Fall Herrn Dozenten Dr. W. Swoboda (Universitäts-Kinderklinik, Wien) der ihn uns zur routinemäßigen Untersuchung des Farbensinns überwies.

Es handelt sich um ein jetzt 17jähriges Mädchen, das für sein Alter sehr klein und zart erscheint — es ist 140 cm groß und wiegt 36 kg. Es findet sich ein

angedeuteter Epicanthus beiderseits; sonst sind die Augen ohne Besonderheiten, die brechenden Medien sind klar, der Visus ist normal. Auffällig sind Hautfalten zu beiden Seiten des Halses: ein sog. Pterygium colli (Abb. 6). Es besteht ein Cubitus valgus und eine Überstreckbarkeit der Gelenke. Weitere Auffälligkeiten sind eine Aplasie der Mammae, ferner eine Verkürzung des rechten Kleinfingers und der 4. Zehe des linken Fußes — beides auf Grund einer ungenügenden Länge des entsprechenden Mittelhand- bzw. Mittelfußknochens. Es besteht eine primäre Amenorrhoe. Gynäkologisch — diese Befunde verdanken wird Herrn Dozenten Dr. F. Bernhart (Wien) — findet sich ein rundlicher, kirschgroßer Uterus, zu dessen beiden Seiten sich je eine kleine, flache Resistenz mehr ahnen als tasten läßt. Erst unter der Therapie mit oestrogenen Wirkstoffen stellte sich andeutungsweise eine Körperbehaarung ein und es begannen sich Mammae mit tastbarem Drüsengewebe zu entwickeln.

Abb. 6. Pterygium colli beim beschriebenen Fall von Turner-Syndrom

Nach einer normal verlaufenden Geburt maß das Kind 52 cm und wog nur 2,65 kg. Die Eltern waren damals beide 31 Jahre alt — wir erwähnen dies deshalb, weil bekanntlich mit zunehmendem Alter der Mutter die Wahrscheinlichkeit größer wird, ein Kind mit einer chromosomalen Anomalie vor allem mit mongoloider Idiotie zu gebären. Bei Mongoloiden finden sich 47 Chromosomen und zwar ist das überzählige Chromosom kein Geschlechts-Chromosom, sondern gehört zu den kleinsten Autosomen (Jacobs u. Mitarb.). Auch die Mütter von Klinefelter-Männern sind im allgemeinen alt, d. h. um die 40 Jahre, jedoch ist hier der Einfluß nicht so ausgesprochen wie beim Mongolismus; dies spricht unter anderem dagegen, daß nur eine Störung der Oogenese für die Entstehung von Trägern eines Klinefelter-Syndroms verantwortlich ist. Beim Turner-Syndrom ließ sich kein Einfluß des höheren mütterlichen Alters auf seine Entstehung erkennen (Lenz). Auch in unserem Falle ist das Alter der Mutter keineswegs hoch.

Im Kleinkindesalter zeigte es sich, daß unsere Patientin in der körperlichen Entwicklung zurückblieb — eine stationäre Durchuntersuchung im Alter von 5 Jahren ergab keine Besonderheiten, die Mutter wurde damit getröstet, daß es eben große und kleine Leute gäbe und ihre Tochter bezogen auf ihre Größe kein nennenswertes Untergewicht habe. Da die Unterentwicklung aber immer auffälliger wurde, suchte die Mutter anfangs 1957 die Wiener Universitäts-Kinderklinik auf. Das damals 14jährige Mädchen war 131 cm groß und blieb damit 26 cm unter dem Altersdurchschnitt, das Körpergewicht von 29 kg entsprach der Körpergröße. Das Blutbild war an und für sich normal — in den neutrophilen Leukocyten waren aber keine Kernanhänge zu sehen, was im Verein mit den anderen schon

erwähnten Befunden auf das Vorliegen eines Turner-Syndroms hinwies. Die Skeletentwicklung war altersgemäß; es fand sich damals eine erhöhte Gonadotropinausscheidung[1].

Wegen der erwähnten Unsicherheit der hämatologischen Geschlechtsbestimmung wiederholten wir diese an einem Mundschleimhautabstrich, den Herr Dozent Dr. E. Schüller (II. Universitäts-Frauenklinik Wien) befundete: in den Ruhekernen der Plattenepithelien waren keine Geschlechts-Chromatinkörperchen nachzuweisen.

Die Untersuchung des Farbensinnes ergab bei dem Mädchen das Vorliegen einer typischen Deuteranopie, ebenso bei ihrem Vater. Maxwells Fleck konnte von keinem der beiden gesehen werden. Die Gleichartigkeit der bei Vater und Tochter vorliegenden Farbensinnstörung wird durch die identische Lage der Graustelle unterstrichen (Untersuchung mittels des Helmholtzschen Spektralfarben-Mischapparates). Beide waren sich ihrer Farbenuntüchtigkeit seit langem bewußt. Die Mutter und der um 4 Jahre ältere Bruder der Patientin verfügen über einen in jeder Hinsicht normalen Farbensinn. Bei Konduktorinnen mit im wesentlichen normalem Farbensinn finden sich bei genauer Untersuchung manchmal doch kleine Abweichungen wie größere Fehlerzahl an pseudoisochromatischen Tafeln, abweichende Lage der Normalgleichung bzw. größere Einstellbreite am Anomaloskop und Veränderungen der relativen Helligkeitsverteilung im Spektrum (Schmidt, Pickford, Crone), was aber bei der Mutter unserer Patientin alles nicht zutraf.

Über das Vorliegen irgendeiner Farbensinnstörung ist bei den Verwandten mütterlicherseits nichts bekannt. Die Mutter hat eine Halbschwester (gemeinsamer Vater), die im Ausland lebt und daher nicht untersucht werden konnte. Der Vater unserer Patientin hat keine Geschwister, bei seinen bereits verstorbenen Vorfahren sei eine Farbensinnstörung nicht bekannt gewesen — seine Mutter muß Konduktorin für Deuteranopie sein, ebensogut kann dies auch für seine Großmutter mütterlicherseits angenommen werden, so daß die Manifestation bei einem männlichen Vorfahren noch weiter zurückliegt und nicht erinnerlich ist.

Der chromatin-negative Befund unseres Falles zeigt, daß hier nur ein X-Chromosom vorliegt; genetisch ist er mit größter Wahrscheinlichkeit so zu erklären, daß ein X-Spermatozoon mit einem Gen- für Deuteranopie ein O-Ovum befruchtete, daß er sein Entstehen also einer Störung der Oogenese verdankt. In der Literatur ist ein solcher Fall unseres Wissens nicht beschrieben worden. So erlaubten wir uns über ihn zu berichten und darüber hinaus darauf hinzuweisen, daß bei vererbungswissenschaftlichen Untersuchungen Farbensinnstörungen als Chromosomenmarkierung fungieren können und daher für den Genetiker

[1] Herrn Dozenten Dr. W. Swoboda sei auch an dieser Stelle für seine wertvollen Informationen gedankt.

die Mitarbeit des Ophthalmologen von Nutzen ist. Natürlich muß gerade in solchen Fällen die Diagnose der Farbensinnstörung nach Art und Ausmaß unter Heranziehung aller Untersuchungsmöglichkeiten erfolgen und darf sich nicht auf pseudoisochromatische Tafelproben allein stützen. Für den Ophthalmologen ist die Kenntnis chromosomaler Anomalien von Bedeutung, da diese regelwidrig erscheinende Erblichkeitsverhältnisse aufklären können.

Zusammenfassung

Nach einer Besprechung der von Morris, von Klinefelter bzw. von Turner beschriebenen Syndrome und ihrer Bedeutung für regelwidrig erscheinende Erblichkeitsverhältnisse wird darauf hingewiesen, daß die bisher veröffentlichten farbenuntüchtigen Fälle von Turner-Syndrom ihre Farbensinnstörung von der Mutter ererbt hatten, also auf eine Störung der Spermiogenese zurückzuführen sind. Wenn auch die sonstigen Beobachtungen zeigten, daß die meisten chromosomalen Anomalien in einer Störung der Oogenese begründet sind, führte dies aber doch zu der Vermutung, daß die Ursache des Turner-Syndroms an und für sich in einer Störung der Spermiogenese zu suchen wäre. Dazu kommt noch die Feststellung, daß für die Entstehung dieser Anomalie das Alter der Mutter keine Rolle spielt. Es wird über einen Fall von Turner-Syndrom berichtet, dessen Entstehung mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine Störung der Oogenese zurückzuführen ist, da das betreffende Mädchen und ihr Vater deuteranop sind. Für eine Heterozygotie der farbentüchtigen Mutter fand sich kein Anhaltspunkt; auch der Bruder der Patientin hat normalen Farbensinn. Es handelt sich um einen vollausgebildeten Fall von Turner-Syndrom mit Kleinwuchs, Infantilismus, Pterygium colli, Cubitus valgus, angedeutetem Epicanthus, einer Verkürzung je eines Mittelhand- und Mittelfußknochens und mit primärer Amenorrhoe bei rudimentärem innerem Genitale. Die neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten ließen Kernanhänge vermissen, ein Mundschleimhautabstrich erwies sich als chromatin-negativ. Da bei vererbungswissenschaftlichen Untersuchungen Farbensinnstörungen als Chromosomenmarkierung fungieren können, ist für den Genetiker die Mitarbeit des Ophthalmologen von Nutzen. Für den genetisch interessierten Augenarzt ist die Kenntnis chromosomaler Anomalien bedeutungsvoll, da diese scheinbare Abweichungen von den Erblichkeitsregeln aufklären können.

Literatur

Ashley, J. B., and C. H. Jones: Discrepances in the diagnosis of genetic sex by leucocyte morphology. Lancet **1958 I**, 240.

Barr, M. L., and E. G. Bertram: A morphological distinction between neurones of the male and female, and the behaviour of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. Nature (Lond.) **163**, 676 (1949).

Barr, M. L., L. F. Bertram and H. A. Lindsay: The morphology of the nerve cell nucleus according to sex. Anat. Rec. **107**, 283 (1950).

Crone, R. A.: Spectral sensitivity in color-defective subjects and heterozygous carriers. Amer. J. Ophthal. **48**, 231 (1959).

Davidson, W. M., and D. R. Smith: Morphological sex difference in polymorphonuclear neutrophil leucocytes. Brit. med. J. **1954 II**, 6.

Fleischer, B.: Die Vererbung geschlechtsgebundener Krankheiten. Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. 42. Vers. **1920**, 4.

Ford, C. E., Patricia A. Jacobs and L. G. Lajtha: Human somatic chromosomes. Nature (Lond.) **181**, 1565 (1958).

— Jones, K. W., P. E. Polani, J. C. de Almeida and J. H. Briggs: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. Lancet **1959 I**, 711.

Hienz, H. A.: Die zellkernmorphologische Geschlechtserkennung in Theorie und Praxis. Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig 1959.

Jacobs, Patricia A., A. G. Baikie, W. M. C. Brown, H. Forrest, J. R. Roy, J. S. S. Stewart and B. Lennox: Chromosomal sex in the syndrome of testicular feminisation. Lancet **1959 II**, 591.

— — — McGregor, T. N., N. Maclean and D. G. Harnden: Evidence for the existence of the human "super female". Lancet **1959 II**, 423.

— — — and J. A. Strong: The somatic chromosomes in mongolism. Lancet **1959 I**, 710.

—, and J. A. Strong: A case of human intersexuality having a possible XXY-sex-determining mechanism. Nature (Lond.) **183**, 302 (1959).

Jaeger, W.: Werden die angeborenen Störungen des Rotgrünsinns ausnahmslos recessiv-geschlechtsgebunden vererbt? Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **152**, 379 (1952).

Jones, H. W., and W. W. Scott: Hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1958.

Klinefelter, H. F., E. C. Reifenstein and F. Albright: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. J. clin. Endocr. **2**, 615 (1942).

Lenz, W.: Rotgrün-Blindheit bei einem heterogametischen Scheinmädchen, zugleich ein Beitrag zur Genetik der heterogametischen Pseudofeminität. Acta Genet. med. (Roma) **6**, 231 (1957).

— Angeborene Störungen mit abnormer Chromosomenzahl. Schweiz. med. Wschr. **90**, 1077, 1113 (1960).

— Medizinische Genetik. Stuttgart: Georg Thieme 1961.

Mainx, F.: Chromosomale Anomalien als Ursache von Mißbildungen. Wien. klin. Wschr. **72**, 600 (1960).

Morris, J. M.: Syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. Amer. J. Obstet. Gynec. **65**, 1192 (1953).

Pedler, Ch., and N. Ashton: Sex of nuclei in ocular tissues. Brit. J. Ophthal. **39**, 362 (1955).

Pickford, R. W.: Some heterozygous manifestations of colour blindness. Brit. J. physiol. Opt. **16**, 83 (1959).

Platt, R., and F. Stratton: Ovarian dysgenesis with male skin sex. Evidence against parthenogenesis. Lancet **1956 II**, 120.

Polani, P. E., M. H. Lessof and P. M. F. Bishop: Colour-blindness in "ovarian agenesis" (gonadal dysplasia). Lancet **1956 II**, 118.

Schmidt, Ingeborg: Über manifeste Heterozygotie bei Konduktorinnen für Farbensinnstörungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 456 (1934).

— A sign of manifest heterozygosity in carriers of color deficiency. Amer. J. Optom. **32**, 404 (1955).

Siemens, H. W.: Eine prinzipiell wichtige Beobachtung über die Vererbung der Farbenblindheit. Klin. Mbl. Augenheilk. **76**, 769 (1926).
Smith, D. R., and W. M. Davidson: Symposium on nuclear sex. London: William Heinemann 1958.
Stewart, J. S. S.: Testicular feminisation and colour-blindness. Lancet **1959 II**, 592.
— Gonadal dysgenesis. The genetic significance of unusual variants. Acta endocr. (Kbh.) **33**, 89 (1960).
—, and Ann R. Sanderson: Fertility and oligophrenia in an apparent triplo-X-female. Lancet **1960 II**, 21.
Tjio, J. H., and A. Levan: The chromosome number in man. Hereditas (Lund) **42**, 1 (1956).
Turner, H. H.: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology **23**, 566 (1938).
Walls, G. L.: Peculiar color blindness in peculiar people. Arch. Ophthal. (Chicago) **62**, 13 (1959).

Dr. R. G. Frey, II. Universitäts-Augenklinik, Wien IX., Alserstraße 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 130—138 (1961)

Aus dem Institut für Medizinische Isotopenforschung der Universität Köln
(Leiter: Prof. Dr. W. Maurer) und der Universitäts-Augenklinik Köln
(Direktor: Prof. Dr. K. vom Hofe)

Autoradiographische Untersuchung mit H^3-Thymidin über die Desoxyribonucleinsäure-Neubildung in den Geweben des Rattenauges*

Von

Brigitte Schultze, Giovanni Apponi und Arno Nover

Mit 3 Textabbildungen

Untersuchungen über die Zellteilung und Wundheilung des Hornhautepithels haben charakteristische Unterschiede zwischen der physiologischen Regeneration und dem Zellersatz nach Epithelverletzung ergeben. In einem Fall stehen Kernteilungsfiguren im Vordergrund, nach Epithelschädigung dagegen kommt es zunächst zu einer deutlichen Mitosehemmung, und der Epithelverschluß erfolgt, zumindest in der 1. Phase, durch ein passives Vorschieben randwärts gelegener Epithelzellen.

Daher lassen klinische Arbeiten, in denen der Heilverlauf einer Erosio corneae verfolgt und der Zeitpunkt des vollständigen Epithelverschlusses bestimmt wurde, keinen Rückschluß auf die Zellteilungsvorgänge im Epithel zu.

Das normale unverletzte Hornhautepithel unterliegt wie alle Epithelien einer eigenen regelmäßigen Erneuerung, die von den basalen Epithelzellen ausgeht. Auch bei ausgewachsenen Tieren findet man in den Zellen der basalen Schichten regellos verstreut eine gewisse Zahl von Kernteilungsfiguren verschiedener Stadien, wobei die mitotische Aktivität in der Hornhautperipherie größer ist als im Zentrum (Kaufmann, Gay u. Hollaender, Buschke).

Außer den Matrixzellen, die während des ganzen Lebens teilungsfähig in der Basalzellschicht verbleiben, werden Substanzzellen unterschieden (Binder), die nach Abschluß der Teilungsvorgänge als junge Tochterzellen aus den basalen Lagen in die oberflächlichen Schichten gedrängt werden, den Hauptteil des Epithels ausmachen, sich nicht mehr teilen, sondern schließlich zugrunde gehen und abgestoßen werden.

* Herrn Prof. Dr. Maurer danken wir für seine freundliche Mithilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Die Untersuchungen wurden in dankenswerter Weise durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundesministeriums für Atomkernenergie und Wasserwirtschaft unterstützt.

Für das Verständnis regenerativer Vorgänge ist es notwendig, Zahl, Lokalisation, Verteilung und Dauer der Mitosen sowie die Lebensdauer der einzelnen Zelle zu kennen.

Entsprechende Untersuchungen sind bei Mensch, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus, Frosch und Salamander durchgeführt worden. Mit der von einigen Autoren angewendeten Colchizin-Methode erhält man Auskunft über die Lebensdauer einer Zelle bzw. über die Dauer der Mitose. Allerdings sind diese Auskünfte auf diejenigen Gewebe beschränkt, in denen im Gewebsschnitt Mitosen zu finden sind.

Die vorliegenden Untersuchungen mit H^3-Thymidin befassen sich — zunächst am Hornhautepithel — mit der der Mitose vorangehenden *Desoxyribonucleinsäure*-Neubildung, im folgenden der Kürze halber als DNS-Neubildung bezeichnet.

Ein wesentlicher Vorteil des Arbeitens mit H^3-Thymidin gegenüber der Colchizin-Methode oder der einfachen Beobachtung von Mitosen besteht darin, daß man mit H^3-Thymidin auch dort einen Einbau in neugebildete DNS zweifelsfrei feststellen kann, wo im histologischen Bild keine Mitosen zu sehen sind. Das trifft z. B. für die Conjunctiva bulbi zu, wo keine Mitosen nachweisbar sind. Im Gegensatz dazu finden sich hier zahlreiche markierte Zellen, d. h. in zahlreichen Zellen liegt eine DNS-Neubildung vor.

Es soll hier der Thymidin-Einbau, d. h. die DNS-Neubildung in den Geweben des normalen Auges einer Ratte beschrieben werden, um Ausgangsbefunde für weitere experimentelle Untersuchungen mit dieser Methode zu erhalten.

Untersuchungen des Einbaus von H^3-Thymidin in die Gewebe des Auges wurden bisher von Hanna u. O'Brien durchgeführt. Diese Autoren fanden bei verschiedenen Tieren für die Wanderungsgeschwindigkeit der Basalzellen des Hornhautepithels zur Oberfläche einen Zeitraum von 3,5—7 Tagen. Untersuchungen des H^3-Thymidin-Einbaus in das Endothel der Kaninchen-Hornhaut von Mills u. Donn zeigten, daß ein Einbau nur bei jungen Tieren bis zu 3 Monaten und bei Verletzung des Endothels nicht jedoch in die Endothelzellen der erwachsenen Tiere stattfindet.

Eine Fragestellung spezieller Art wurde von Harding, Donn u. Srinivasan behandelt. Sie untersuchten autoradiographisch den Einbau von H^3-Thymidin in die Epithelzellen der Linse nach Stichverletzung.

Tierversuch und Methode

Einer 220 g schweren ausgewachsenen Wistar-Ratte wurden 2,1 μC/g H^3-Thymidin (spez. Akt. 890 mC/mM) intraperitoneal injiziert, und 90 min später nach Tötung des Tieres wurden beide Bulbi in Formalin-Trichloressigsäure (5% Formalin und 0,5% TCE) fixiert und danach in Paraffin eingebettet. Von jedem Auge wurden Schnittserien aus 5 μ dicken Schnitten hergestellt, einige Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und die übrigen zur Autoradiographie nach der stripping-film-Methode (Kodak autoradiographic-film AR 10) bzw. mit flüssiger Emulsion (Ilford G5) verwandt. Die Expositionszeiten betrugen bis zu 30 Tagen. Alle Schnitte wurden durch die photographische Schicht hindurch mit HE gefärbt.

Ergebnisse

Abb. 1—3 geben Beispiele der so erhaltenen Autoradiogramme der Gewebe des Rattenauges wieder. Bekanntlich wird H^3-Thymidin

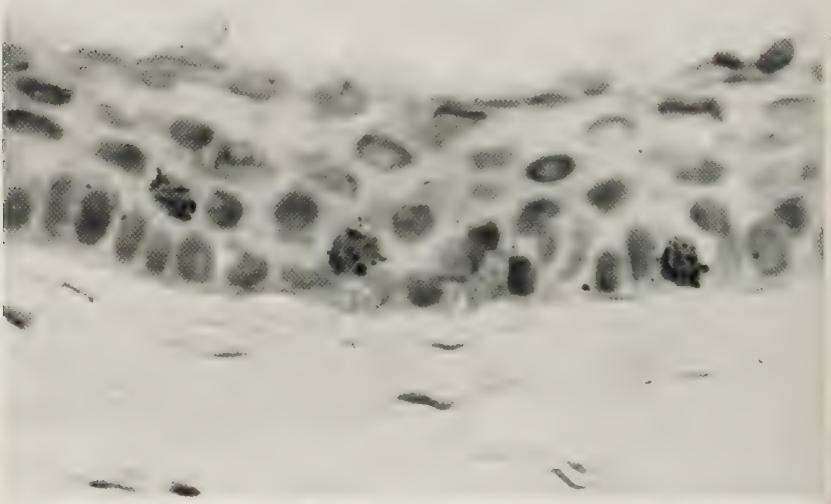


Abb. 1. *Autoradiogramm des Hornhautepithels des Rattenauges.* 90 min nach Gabe von H^3-Thymidin. Über 3 Zellkernen deutlich sichtbare Markierung. HE-gefärbter Schnitt. Vergr. 600fach

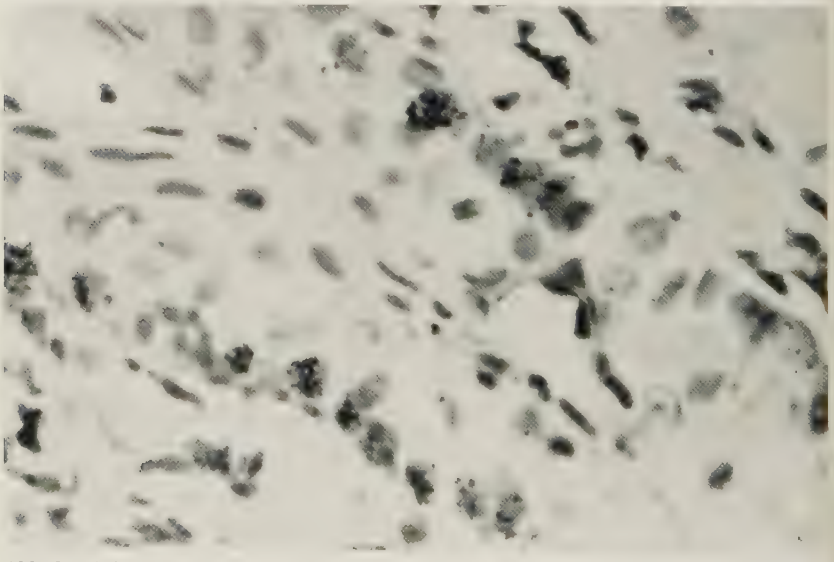


Abb. 2. *Autoradiogramm der Conjunctiva bulbi des Rattenauges,* in der Gegend der Umschlagsfalte; 90 min nach Gabe von H^3-Thymidin. Zahlreiche markierte Zellen in der Basalschicht des Epithels der Conjunctiva bulbi und tarsi. HE-gefärbter Schnitt. Vergr. 600fach

selektiv in die DNS der Zellkerne eingebaut. Dementsprechend zeigen die Autoradiogramme, daß die Markierung ausschließlich über den Kernen der Zellen liegt. Die Autoradiogramme lassen weiterhin erkennen, daß die Zellkerne entweder markiert oder nicht markiert sind. Dies bedeutet, daß sich die markierten Zellen während der Versuchsdauer in der DNS-Verdoppelungsphase befanden. Das zeigt weiter, daß die Verdoppelung der DNS nur innerhalb eines bestimmten Zeitraums im Leben der Zelle erfolgt.

Abb. 1 zeigt einen Ausschnitt aus der *Hornhautmitte* eines Autoradiogramms des Rattenauges. Man sieht 3 markierte Zellkerne, 2 davon in der Basalschicht und einen in der darüberliegenden Schicht. Markierte Zellen finden sich vorwiegend in der basalen Schicht, einige auch in der 2. Epithellage, jedoch nie in den übrigen Schichten. Die Zahl der markierten Zellen nimmt von der Hornhautperipherie zur Hornhautmitte hin deutlich ab.

Auch Mitosen sind in der Basalschicht des Hornhautepithels auf den Autoradiogrammen deutlich sichtbar (hier nicht abgebildet).

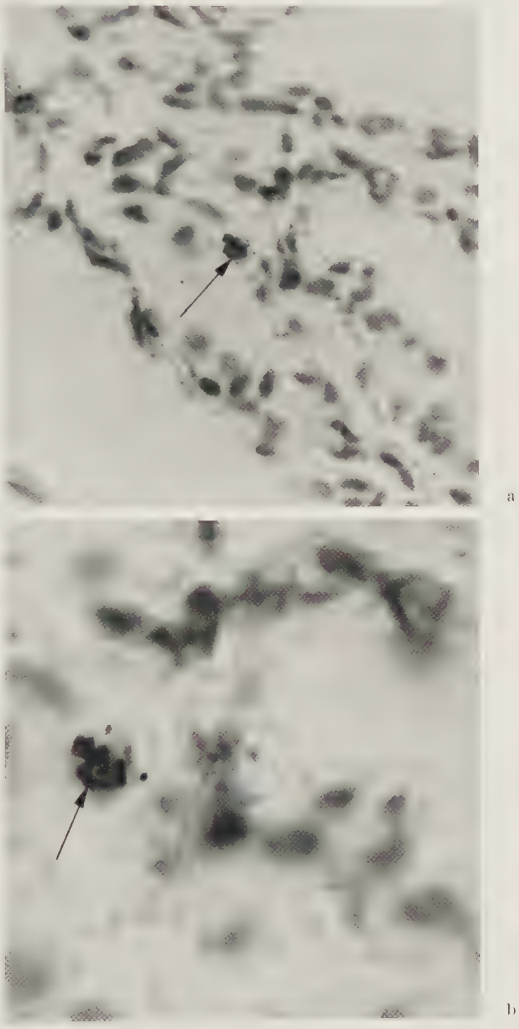


Abb. 3. *Autoradiogramm des Ciliarkörpers des Rattenauges*, 90 min nach Gabe von H^3-Thymidin. In der Mitte eine markierte Zelle. HE-gefärbter Schnitt (Vergr. a 400fach, b 1500fach)

Das in Abb. 2 wiedergegebene Autoradiogramm zeigt einen Ausschnitt aus dem *Conjunctivaepithel* in der Nähe des Fornix conjunctivae eines Rattenauges. Hier liegen im Gegensatz zur Hornhautmitte zahlreiche markierte Zellen sehr dicht nebeneinander.

Mitosen wurden in dieser Region auch auf den nur mit HE gefärbten Schnitten dieser Schnittserie niemals beobachtet.

Im *Ciliarkörper* finden sich (Abb. 3) nur sehr wenig markierte Zellen. Mitosen wurden hier nicht gefunden. Auch in der *Iris* sind — allerdings in noch geringerem Maße als im Ciliarkörper — markierte Zellen nachweisbar. Auch in diesem Gewebe sind keine Mitosen sichtbar.

Im Vergleich zu Iris und Ciliarkörper ist die Zahl der markierten Zellen in der *Aderhaut* größer, jedoch sind auch hier keine Mitosen zu sehen.

Keine DNS-Neubildung wurde in Stroma und Endothel der Hornhaut sowie in *Sklera* und *Netzhaut* beobachtet. Über der gesamten Retina fand sich keine einzige markierte Zelle. Für das Hornhautstroma und -endothel wurde in beiden Fällen auf 20000 gezählte Zellen keine markierte Zelle gefunden.

Die beschriebenen Autoradiogramme wurden in zwei Richtungen quantitativ ausgewertet. Es wurde einmal der sog. *Mitose-Index* bestimmt, d.h. die Zahl der Mitosen bezogen auf die Gesamtzahl der Zellen (Mitose-Index in der Tabelle), außerdem wurde der *H^3-Index* ermittelt, d.h. die Zahl der markierten Zellen zur Gesamtzahl der Zellen (H^3-Index in der Tabelle).

So befinden sich im Hornhautepithel nur 0,62% der Zellen in der Mitose, während 4% der Epithelzellen markiert sind. Die beiden Augen wurden getrennt untersucht und lieferten identische Ergebnisse.

Diskussion

H^3-Thymidin wird nur in die DNS der Zelle eingebaut. Nach Gabe von H^3-Thymidin werden also nur die Kerne derjenigen Zellen markiert, die sich im Stadium der DNS-Verdoppelung befinden, d.h. die sich zur

Tabelle. *H^3-Index, Mitose-Index und Lebensdauer der Zellen für die verschiedenen Gewebe des Auges (Ratte)*

	Hornhaut			Epithel der Conjunctiva bulbi	Sklera	Uvea			Retina	Mittelwerte für Warmblüter
	Epithel	Stroma	Endothel			Iris	Ciliarkörper	Aderhaut		
H^3-Index (%)	4,0	0	0	20,5	0	(0,21)*	(0,35)*	1,28	0	Leber, Niere, Nebenniere, Pankreas, Haut, Duodenum, Colon, etwa 10**
Mitose-index (%)	0,62	—	—	—	—	—	—	—	—	
Lebensdauer (Tage)	7			1,4		> 140	> 90	23	∞	
H^3-Index / Mitoseindex	7									

* H^3-Indices dieser Größe können allein schon durch Wachstum erklärt werden.

** Siehe Lit. Schultze u. Oehlert.

Teilung vorbereiten. Da es keinen Stoffwechsel, d.h. keinen Wiederabbau der DNS gibt, bleibt eine einmal markierte Zelle während ihrer Lebensdauer markiert. Im Gegensatz zu Stoffwechseluntersuchungen anderer Zellbestandteile, z.B. Eiweiß (Nover u. Schultze) zeigen die Autoradiogramme nach Gabe von H^3-Thymidin nur einzelne markierte Zellen, deren Häufigkeit in den verschiedenen Geweben je nach deren physiologischer Regenerationsfähigkeit unterschiedlich ist.

Für eine asynchron wachsende Zellpopulation, bei der in der Zeiteinheit ebensoviel Zellen durch Mitose entstehen wie durch Zelltod oder andere Prozesse verschwinden, ist der H^3-Index gleich:

$$\text{I.} \qquad H^3\text{-Index} = \frac{\text{Zeitdauer der DNS-Neubildung}}{\text{Lebensdauer der Zelle}}$$

Bei bekannter Lebensdauer kann dann die Dauer der DNS-Verdoppelung berechnet werden und umgekehrt.

In ähnlicher Weise gilt bekanntlich für den Mitose-Index:

$$\text{II.} \qquad \text{Mitose-Index} = \frac{\text{Zeitdauer der Mitose}}{\text{Lebensdauer der Zelle}}$$

Gleichfalls gilt:

$$\text{III.} \qquad \frac{H^3\text{-Index}}{\text{Mitose-Index}} = \frac{\text{Zeitdauer der DNS-Neubildung}}{\text{Zeitdauer der Mitose}}$$

Die gemessenen H^3-Indices der Tabelle sollen im folgenden anhand dieser Beziehungen diskutiert werden.

Hornhautepithel

Von Buschke wurde nach der Colchizin-Methode für die Lebensdauer der Hornhautepithelien ein Wert von 8—10 Tagen und für die Mitosezeit ein Wert von 60—70 min ermittelt. Für den Mitose-Index wurde ein damit übereinstimmender Wert von 0,4% gefunden.

In der vorliegenden Arbeit fand sich für den Mitose-Index ein Wert von 0,62% und zwar für den Bereich der Hornhaut von Limbus zum Limbus. In Anbetracht der Beeinflußbarkeit des Mitose-Index durch verschiedene exogene Faktoren ist die Übereinstimmung mit dem von Buschke gefundenen Wert befriedigend.

Da nach der Tabelle der H^3-Index 7mal größer als der Mitose-Index ist, ist nach III die Dauer der DNS-Synthese 7mal größer als die Mitose-Zeit von 60—70 min, d.h. gleich etwa 7 Std. Auf Grund des gemessenen H^3-Index ist das Verhältnis von Lebensdauer der Zelle zur Zeitdauer der DNS-Synthese gleich 1:0,04 = 25. Einer Zeitdauer der DNS-Synthese von etwa 7 Std würde dann eine Lebensdauer von etwa 7 Tagen entsprechen, was mit dem von Buschke angegebenen Wert von 8—10 Tagen befriedigend übereinstimmt.

Von Schultze und Oehlert wurden bei der Ratte nach Gabe von H^3-Thymidin für 7 verschiedene Zellarten sowohl der H^3-Index als auch

der Mitose-Index gemessen. Dabei fanden sich für das Verhältnis der Zeitdauer der DNS-Synthese zur Zeitdauer der Mitose Zahlen von 8—15, im Mittel von 10. Auch bei den Epithelien der Hornhaut liegen insofern ähnliche Verhältnisse vor, als hier eine Verhältniszahl von 7 gefunden wurde. Auch die absolute Dauer der Mitose scheint für die verschiedensten Zellen des Warmblüters übereinstimmend einen Wert von 40—60 min zu haben (Patzelt, Buschke, Leblond u. Walker).

Durch direkte Messungen erhielten Quastler und Sherman für die Zeitdauer der DNS-Synthese bei den Darmepithelien der Maus einen Wert von 7,5 Std, Koburg, Schultze u. Maurer im gleichen Fall einen Wert von 7—8 Std. Stanners und Till fanden für Zellkulturen der Maus in der exponentiellen Wachstumsphase eine DNS-Synthesezeit von 7—8 Std und Painter u. Drew bei Hela-Zellkulturen eine DNS-Synthesezeit von 5—8 Std. Insgesamt lassen diese experimentellen Ergebnisse die Annahme als berechtigt erscheinen, daß hinsichtlich der Größe der DNS-Synthesezeit und der Mitosezeit bei tierischen Zellen sehr ähnliche Verhältnisse vorliegen.

Übrige Gewebe des Auges

Die Colchizin-Methode versagt bei denjenigen Geweben, bei denen keine Mitosen sichtbar sind. Die relativ häufige Markierung der Kerne im Bereiche der Conjunctiva bulbi und des Fornix und das Auftreten von markierten Zellen in Iris, Ciliarkörper und Aderhaut zeigt, daß auch in diesen Geweben Zellteilungen stattfinden, obwohl die Mitosen nicht sichtbar werden.

Nimmt man auch für diese Gewebe eine DNS-Synthesezeit von etwa 7 Std an, so können aus den gemessenen H^3-Indices die zugehörigen Lebensdauern berechnet werden. Man erhält so eine Lebensdauer von 1,4 Tagen für die Zellen der Conjunctiva bulbi und etwa 23 Tagen für die Zellen der Aderhaut.

Die Zellen der Conjunctiva bulbi hätten somit eine erheblich kleinere Lebensdauer als die Epithelien der Hornhaut. Diese Zahlen zeigen, daß sich die Zellen der Conjunctiva bulbi relativ schnell regenerieren. Dieses Ergebnis stützt die Annahme, daß die regenerativen Vorgänge bei Epithelverschluß und Wundheilung in der Hornhaut von der Peripherie ausgehen (Peters, Juselius, Salzer, Loewenstein, Löhlein, Buschke, Heydenreich).

Iris und Ciliarkörper zeichnen sich durch einen sehr kleinen H^3-Index von 0,21% bzw. 0,35% aus (Tabelle). H^3-Indices dieser Größe sind aber schon allein infolge der normalen Wachstumsvorgänge verständlich. Wenn man davon ausgeht, daß sich die Zahl der Zellen eines Gewebes pro Tag um etwa 1% vermehrt, und daß die Mitosedauer $^1/_{30}$ Tag beträgt, so ist allein auf Grund dieses Wachstums ein Mitose-Index von 0,03% und dementsprechend ein H^3-Index von angenähert 0,3% zu erwarten.

Die für Iris und Ciliarkörper gefundenen H^3-Indices sind nach der Tabelle von dieser Größe und sind deshalb also bereits auf Grund normaler Wachstumsvorgänge verständlich.

Eine Berechnung der Lebensdauer aus dem H^3-Index führt unter diesen Umständen nur zu unteren Grenzwerten. Die Zellen von Iris und Ciliarkörper sollten also nach der Tabelle eine Lebensdauer von mehr als 140 bzw. 90 Tagen haben.

Im Stroma und Endothel der Hornhaut, in Sklera und Netzhaut zeigten die Autoradiogramme bei Beobachtungen von mindestens je 20000 Zellen keinen einzigen markierten Zellkern. Im Falle der Netzhaut entspricht das durchaus den Erwartungen.

Es ist ein Vorteil der hier beschriebenen Methode, daß die Markierung eines Zellkerns mit H^3-Thymidin auch bei solchen Zellarten eindeutig feststellbar ist, bei denen wegen des Fehlens sichtbarer Mitosen auf anderem Wege nicht auf das Vorliegen einer mitotischen Tätigkeit geschlossen werden kann. Die in dieser Arbeit zunächst am normalen Auge durchgeführten Untersuchungen sollen durch die Beobachtung von Prozessen der Regeneration bei Wundheilung u. a. m. fortgesetzt werden.

Zusammenfassung

Die Neubildung von Desoxyribonucleinsäure (DNS) in den Zellkernen der verschiedenen Gewebe des Auges wurde bei der Ratte autoradiographisch nach Gabe von H^3-Thymidin untersucht. Das markierte Thymidin wird ausschließlich in die DNS eingebaut und zwar bei denjenigen Kernen, welche sich im Stadium der DNS-Verdoppelung, d.h. im allgemeinen vor einer Mitose befinden.

Zahlreiche H^3-markierte Zellen fanden sich im Epithel der Conjunctiva bulbi, weniger im Hornhautepithel — peripher häufiger als in der Hornhautmitte — und vereinzelt in Aderhaut, Ciliarkörper und Iris. In Hornhautstroma, -endothel, Sklera und Netzhaut zeigten die Autoradiogramme keine markierten Zellkerne. Mitosen waren nur in den basalen Epithelien der Hornhaut zu sehen.

Für die Hornhautepithelien betrug der H^3-Index 4,0% und der Mitose-Index 0,62%. Bei einer Mitosedauer von 1 Std läßt das auf eine DNS-Verdoppelungszeit von etwa 7 Std und eine Lebensdauer der Zellen von etwa 7 Tagen schließen.

Es ist ein Vorteil der Methode, daß eine mitotische Tätigkeit auch in solchen Geweben erkannt werden kann, die keine sichtbaren Mitosen zeigen.

Literatur

Binder, R.: Beitrag zur Kenntnis der Mitosen im Hornhautepithel der Hauskatze. Mikroskopie **5/6**, 308 (1950/51).

— Beitrag zur Zellentwicklung im menschlichen Hornhautepithel. Wien. klin. Wschr. **1951**, 701.

Binder, R.: Überlegungen zur Lebensdauer der Zellen im Hornhautepithel. Wien. klin. Wschr. **1952**, 978.

Buschke, W.: Experimentelle Studien zur Pathophysiologie des Hornhautepithels. Ophthalmologica (Basel) **118**, 407 (1949).

— J. S. Friedenwald and W. Fleischmann: Studies on the mitotic activity of the corneal epithelium. Bull. Johns Hopk. Hosp. **73**, 143 (1943).

Cronkite, E. P., V. P. Bond, T. M. Fliedner and J. R. Rubini: The use of of tritiated thymidine in the study of DNA synthesis and cell turnover in hemopoietic tissues. Lab. Invest. **8**, 263 (1959).

Hanna, C., and J. E. O'Brien: Cell production and migration in the epthelial layer of the cornea. Arch. Ophthal. (Chicago) **64**, 563 (1960).

Harding, C. V., A. Donn and B. D. Srinivasan: Incorporation of thymidine by injured lens epithelium. Exp. Cell. Res. **18**, 582 (1959).

— W. L. Hughes, V. P. Bond and P. Schork: Autoradiographic localization of tritiated thymidine in whole-mount preparations of lens epithelium. Arch. Ophthal. **63**, 58 (1960).

Heydenreich, A.: Die Hornhautregeneration. Halle a.d. Saale: C. Marhold 1958.

Juselius, A.: Untersuchungen über die Regeneration des Epithels der Cornea. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **75**, 350 (1910).

Kaufmann, B., H. Gay and A. Holländer: Distribution of mitoses in the corneal epithelium of the rabbit and the rat. Anat. Rec. **89/90**, 161 (1944).

Koburg, E., B. Schultze u. W. Maurer: Noch unveröffentlicht.

Leblond, C. P., and B. E. Walker: Reneval of cell population. Physiol. Rev. **36**, 255 (1956).

Löhlein, W.: Versuche über die Pigmentwanderung in der Epithelschicht der Hornhaut. Arch. Augenheilk. **100/101**, 385 (1929).

Loewenstein, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Hornhautepithels. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **85**, 221 (1913).

Mills, N. L., and A. Donn: Incorporation of tritium-labeled thymidine by rabbit corneal endothelium. Arch. Opthal. (Chicago) **64**, 443 (1960).

Nover, A., u. B. Schultze: Autoradiographische Untersuchung über den Eiweißstoffwechsel in den Geweben und Zellen des Auges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 554 (1960).

Painter, R. B., and R. M. Drew: Studies on deoxyribonucleic acid metabolism in human cancer cell cultures (Hela). Lab. Invest. **8**, 278 (1959).

Patzelt, V.: Lehrbuch der Histologie, S. 13. Wien: Urban & Schwarzenberg 1948.

Peters, A.: Regeneration des Epithels der Cornea. Med. Diss. Bonn 1885.

Quastler, H., and F. G. Sherman: Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse. Exp. Cell. Res. **17**, 420 (1959).

Salzer, F.: Über die Regeneration der Kaninchenhornhaut. Arch. Augenheilk. **69**, 272 (1911); **71**, 221 (1912).

Schultze, B., and W. Oehlert: Autoradiographic investigation of incorporation of H^3-thymidin into cells of the rat and mouse. Science **131**, 737 (1960).

Stanners, C. P., and J. E. Till: DNA synthesis in individual L-strain mouse cells. Biochem. Biophys. Acta **37**, 406 (1960).

Dr. med. B. Schultze,
Institut für Medizinische Isotopenforschung der Universität, Köln, Kerpenerstr. 15

Dr. med. G. Apponi und Prof. Dr. A. Nover,
Universitäts-Augenklinik Köln, Josef-Stelzmann-Straße 9

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 139—144 (1961)

Aus der I. Universitäts-Augenklinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat) und der Augenabteilung des Paracelsus-Institutes, Bad Hall O. Ö.
(Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Verweildauer von lokal und parenteral zugeführtem Hydrocortison in der Vorderkammer des Kaninchens

Von

F. Trichtel, G. Papapanos und R. Papapanu

Mit 1 Textabbildung

In früheren Arbeiten konnte durch Wiederaufnahme und Fortführung der Untersuchungen von Green, Kroman u. Leopold, über den normalen Corticosteroidgehalt des Kammerwassers verschiedener Säugetiere (Trichtel und Papapanos) sowie über das unterschiedliche Eindringen des lokal und parenteral applizierten Hydrocortisons in die Vorderkammer des Kaninchens (Papapanos u. Trichtel) berichtet werden.

Unser Interesse galt der Frage wie lange Cortison nach verschiedenen Anwendungsarten in der Vorderkammer verbleibt und zu welchem Zeitpunkt eine Rückkehr des Corticosteroidspiegels zur Norm erfolgt.

Über die Aufnahme des Cortison im Auge nach lokaler und allgemeiner Anwendung wurde bereits von Weimer u. Leopold, Hamashige u. Potts berichtet. Diese Untersuchungen berühren jedoch nicht die Frage seiner Verweildauer in der Vorderkammer, da von diesen Autoren lediglich eine Zeitdauer von 4 Std berücksichtigt wurde.

Durch Serienuntersuchungen über einen Zeitraum bis zu 12 Std nach Behandlungsende, wollten wir die bereits vorliegenden Ergebnisse vervollständigen und hierdurch weitere Hinweise über die Zweckmäßigkeit der einzelnen derzeit klinisch üblichen Anwendungsarten gewinnen. Auch hier möchten wir neuerlich darauf hinweisen, daß die colorimetrisch nach Mader u. Buck ermittelten Werte infolge eines gewissen Schwundes im biologischen Material, keine absoluten sind und lediglich im Rahmen unserer bereits mit dieser Methode begonnenen Untersuchungen Vergleichszahlen darstellen sollen.

Versuchsanordnung

Über Versuchsanordnung und Methodik der Untersuchungen möge zur Vermeidung von Wiederholungen in unseren früheren Arbeiten (Trichtel und Papapanos, Papapanos u. Trichtel) nachgelesen werden. Hier sei lediglich erwähnt, daß uns zu diesen vorliegenden Untersuchungen 32 Kaninchen zur Verfügung standen, welche nach 10tägigen Intervallen zwischen den Versuchen jeweils 2—3mal verwendet wurden. Vor neuerlicher Verwendung wurden die Augen der Tiere an der Spaltlampe untersucht und nur solche Kaninchen verwendet, welche keinerlei

pathologische Veränderungen im Bindehautsack oder auch am Bulbus selbst zeigten.

Bei den vorliegenden Untersuchungen erfolgte die Cortisonanwendung am Auge örtlich und allgemein.

I. Örtlich durch: *1. Eintropfen* in den Bindehautsack, wobei durch 4 Std, alle 15 min 1 Tropfen einer 0,5%igen Suspension von Hydrocortisonacetat Merck in den Bindehautsack der Tiere eingetropft wurde[1].

2. Subkonjunktivale Injektion von 0,1 ml einer 2,5%igen Hydrocortisonacetat Merck-Suspension. Die Injektionen erfolgten nach Anaesthesie mittels 0,4%igen Novesin.

3. Iontophorese mittels Birckhäuserrohr, unter Verwendung von 3 ml einer 0,1%igen Hydrocortisonacetat Merck-Suspension bei 3 mA durch 10 min und Anode am Ohr des Tieres.

II. Allgemein durch: intravenöse Injektion von 1 mg Hydrocortisonacetat Merck pro kg Tiergewicht in die Ohrvene des Kaninchens.

Ergebnisse

Das Ergebnis der Corticosteroidbestimmungen im Kammerwasser des Kaninchens nach dem Eintropfen von 0.5%igem Hydrocortisonacetat alle 15 min durch 4 Std zeigt die Tabelle 1.

Tabelle 1. *Eintropfen einer 0,5%igen Hydrocortisonacetat-Suspension in den Bindehautsack alle 15 min durch 4 Std*

Punktion der Vorderkammer nach 2 Std	Punktion der Vorderkammer nach 4 Std	Punktion der Vorderkammer nach 6 Std
650	410	280
670	540	380
630	520	360
580	460	320
560	440	280
640	480	380
620	500	340
600	510	330
640	430	310
630	490	370
Mittelwert 622	490	335

Die Punktion der Vorderkammer erfolgte an jeweils 10 Augen nach 2,4 und 6 Std und die zu diesen Zeiten festgestellten Konzentrationen in Gamma-Prozent wurden in 3 senkrechten Kolonnen wiedergegeben. Unterhalb dieser Kolonnen wird das arithmetische Mittel dieser jeweils 10 Versuche angegeben.

Bei Betrachtung der Zahlen sehen wir, daß die Werte bei den gleichen Bedingungen, jedoch an verschiedenen Tieren bis zu 35% unterschiedlich sind. So konnten nach 2 Std Werte zwischen 560 und 670, nach 4 Std zwischen 410 und 540, nach 6 Std zwischen 280 und 380 γ-% ermittelt werden.

Die errechneten Mittelwerte zeigen, daß das Maximum an Corticosteroidkonzentration im Kammerwasser mit 622 γ-% nach 2 Std vorgefunden wurde. Nach 4 Std war der Cortisongehalt mit 490 γ-% im Durchschnitt bereits deutlich geringer und erreichte nach 6 Std mit

[1] Sämtliche von uns verwendeten Hydrocortisonpräparate wurden von der Fa. Merck bzw. von ihrer Vertretung in Österreich, der Chemosan-Union, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

335 γ-% wieder annähernd die von uns bereits früher am Kaninchen ermittelte Norm von 341 γ-% (Papapanos, Trichtel).

Aus Tabelle 2 können die Corticosteroidkonzentrationen im Kammerwasser nach subkonjunktivaler Injektion von 0,1 ml einer 2,5%igen Hydrocortisonacetat Merck-Suspension entnommen werden.

Tabelle 2. *Subkonjunktivale Injektion von 0,1 ml einer 2,5%igen Hydrocortisonacetat-Suspension*

Punktion der Vorderkammer nach 2 Std	Punktion der Vorderkammer nach 4 Std	Punktion der Vorderkammer nach 6 Std	Punktion der Vorderkammer nach 8 Std	Punktion der Vorderkammer nach 10 Std	Punktion der Vorderkammer nach 12 Std
920	720	680	580	540	410
860	720	700	640	520	320
870	740	650	580	430	270
940	760	680	520	480	300
890	830	750	660	490	400
920	850	770	620	520	340
800	710	690	640	470	340
840	760	660	610	410	290
880	770	720	650	480	350
930	810	730	610	460	360
Mittelwert 885	767	703	611	480	338

Tabelle 3. *Iontophorese mittels 0,1%igem Hydrocortisonacetat, durch 10 min bei 3 mA*

Punktion der Vorderkammer nach 2 Std	Punktion der Vorderkammer nach 4 Std	Punktion der Vorderkammer nach 6 Std	Punktion der Vorderkammer nach 8 Std	Punktion der Vorderkammer nach 10 Std
1160	950	670	560	360
1140	1070	860	640	470
1070	940	840	620	360
1360	1250	880	480	320
1280	1290	820	560	300
1340	1240	770	530	360
1390	1130	860	470	310
1350	1230	840	540	310
1380	1320	820	620	400
1380	1240	880	680	410
Mittelwert 1285	1166	814	570	360

In 6 senkrechten Kolonnen werden die Ergebnisse 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Std nach Verabreichung der Injektion wiedergegeben. Auch hier wieder am Fuße der Kolonnen das arithmetische Mittel von jeweils 10 Versuchen.

Die Untersuchungen wurden hier bis zu einem Zeitraum von 12 Std nach der Injektion ausgedehnt, da erst nach dieser Zeit die Normalwerte von 341 γ-% im Durchschnitt erreicht wurden. Aus den festgestellten Zahlen ersieht man, daß auch hier das Konzentrationsmaximum

an Hydrocortison mit 885 γ-% zu Beginn unserer Untersuchungen, 2 Std nach der subkonjunktivalen Injektion ermittelt wurde. Der Abfall erfolgt wie an den Mittelwerten deutlich zu ersehen ist, recht langsam und erst 12 Std später waren mit 338 γ-% normale Verhältnisse wiederhergestellt.

Tabelle 4. *Intravenöse Injektion von 1 mg Hydrocortisonacetat pro kg Tiergewicht*

Punktion der Vorderkammer nach 2 Std	Punktion der Vorderkammer nach 4 Std	Punktion der Vorderkammer nach 6 Std
640	430	370
620	440	380
710	490	320
760	670	440
680	540	380
720	620	430
640	420	340
680	430	290
670	540	370
630	530	300
Mittelwert 675	511	362

Die Corticosteroidkonzentration im Kammerwasser nach Iontophorese mit 0,1% Hydrocortisonacetat durch 10 min bei 3 mA 2, 4, 6, 8 und 10 Std nach Therapieende zeigt die Tabelle 3.

Das in der 2. Std festgestellte Durchschnittsmaximum von 1285 γ-% wird hier bis zur 4. Std mit 1166 γ-% annähernd gehalten. Nach diesem Zeitpunkt folgt dann ein steiler Konzentrationsabfall, welcher bereits nach 10 Std sein Ende findet.

Nach intravenöser Injektion von 1 mg Hydrocortisonacetat Merck pro kg Tiergewicht in die Ohrvene des Kaninchens war das Maximum an Konzentration mit 675 γ-% im Durchschnitt nach 2 Std erreicht.

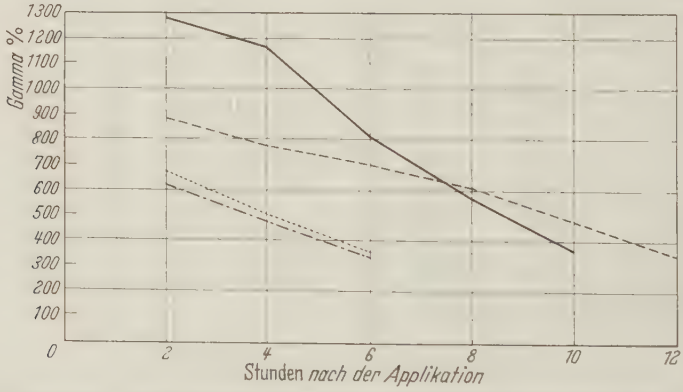


Abb. 1. Graphische Darstellung der Corticosteroid-Konzentration im Kammerwasser zu verschiedenen Zeiten nach Iontophorese, Tropfen, subkonjunktivaler und intravenöser Applikation. ——— Iontophorese; —·—·— Tropfenapplikation; — — — subkonjunktival; ------ intravenös

(Tabelle 4). Der Konzentrationsabfall erfolgte relativ schnell, so daß nach 6 Std, nach dem Erreichen normaler Werte, die Untersuchungen abgebrochen werden konnten.

Zur besseren Übersicht der festgestellten Ergebnisse wurde in Abb. 1 die Corticosteroidkonzentration im Kammerwasser 2—12 Std nach Durchführung der oben angeführten Anwendungsform graphisch dargestellt. Auf der Abszisse ist der Zeitpunkt der Untersuchung, auf der Ordinate die Corticosteroidkonzentration im Kammerwasser als Mittelwert von je 10 Versuchen in γ-Prozent aufgezeichnet.

Besprechung der Ergebnisse

Bei Vergleich der hier festgestellten Ergebnisse nach tropfen-subkonjunktivaler, iontophoretischer und intravenöser Cortisonapplikation (Tabelle 1—4 und Abb. 1) ist zu ersehen, daß das Konzentrationsmaximum an Hydrocortison im Kammerwasser nach jeder Therapieart bereits 2 Std nach Applikationsende erreicht wurde.

Das vorgefundene Maximum war bei den 4 untersuchten Anwendungsformen sehr unterschiedlich. Es ergibt sich, daß im Tierversuch die höchsten Werte von 1285 γ-% nach Iontophorese ermittelt wurden. Mit 885 γ-% kommt die subkonjunktivale Injektion an zweiter Stelle, gefolgt von der intravenösen Injektion mit 675 γ-%, sowie zuletzt von der Tropfenapplikation mit 622 γ-%.

Der beim Kaninchen ermittelte normale Cortisongehalt des Kammerwassers von 341 γ-% im Durchschnitt (Trichtel, Papapanos) wird nach Tropfen und intravenöser Applikation bereits nach 6 Std bei Iontophorese nach 10 Std und bei subkonjunktivaler Injektion erst nach 12 Std wieder erreicht.

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß zur Erreichung sehr hoher Corticosteroidkonzentrationen im Kaninchenauge, die Iontophorese den tropfen-subkonjunktivalen und intravenösen Applikationen überlegen ist. Wir glauben nicht fehl zu gehen, wenn wir diese Tatsache auch auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen können.

Relativ hohe Cortisonkonzentrationen im Kammerwasser können auch nach subkonjunktivaler Injektion erreicht werden. Die protrahierte Wirkung dieser Injektion dürfte ihre Erklärung darin finden, daß das Cortison aus den gesetzten subkonjunktivalen Depots nur allmählich zur Resorption kommt. Auch durch wiederholte Tropfenverabreichung kann der Cortisonspiegel im Kammerwasser beachtlich gesteigert werden, dadurch wird der Normalwert wie nach einmaliger intravenöser Injektion 6 Std nach der Applikation bereits wieder erreicht.

Die intravenöse Injektion von 1 mg Hydrocortison pro kg Tiergewicht, eine relativ hohe Dosis, bietet bezüglich Anreicherung des Wirkstoffes im Auge keinerlei Vorteil gegenüber den lokalen Anwendungsformen wie Tropfen-Subkonjunktival- und Iontophoreseapplikation. Auch hier glauben wir die gleichen Verhältnisse am Menschenauge annehmen zu dürfen.

Zusammenfassung

Es wurde im Tierversuch die Verweildauer des mittels Iontophorese, Tropfen, subkonjunktivaler und intravenöser Injektion zugeführten Cortisons, im Auge ermittelt. So konnte auf colorimetrischem Wege mittels des nach Mader u. Buck modifizierten Tetrazolblautestes festgestellt werden, daß nach Iontophorese (0,1% Hydrocortisonacetat bei 3 mA durch 10 min) Werte von 1285 γ-%, nach subkonjunktivaler Injektion (0,1 ml einer 2,5% Hydrocortisonacetat) von 885 γ-%, nach Tropfenapplikation (0,5%ige Hydrocortisonacetat durch 4 Std, alle 15 min) von 622 γ-%, sowie nach intravenöser Injektion (1 mg Hydrocortisonacetat pro kg Tiergewicht) von 675 γ-% erreicht werden können.

Die höchsten Konzentrationen waren in allen 4 Fällen in der 2. Std nach Therapieende erreicht.

Eine vollständige Ausscheidung der zugeführten Wirkstoffe erfolgte bei subkonjunktivaler Injektion erst nach 12 Std, bei Iontophorese nach 10 Std und bei intravenöser und Tropfenapplikation bereits nach 6 Std.

Literatur

Green, H., H. S. Kroman and I. H. Leopold: Corticosteroids in the aqueous humor of the rabbit eye. Amer. J. Ophthal. **44**, 91 (1957).

Hamashigi Shinichi, B. S., and A. Potts: The penetration of cortisone and hydrocortisone into the ocular structures. Amer. J. Ophthal. **40**, 211 (1955).

Mader, W. J., and R. Buck: Colometric determination of cortisone and related ketol steroids. Analyt. Chem. **24**, 66 (1952).

Papapanos, G., u. F. Trichtel: Corticosteroidbestimmungen im Kammerwasser von Kaninchenaugen nach örtlicher und parenteraler Anwendung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 72 (1960).

Trichtel, F., u. G. Papapanos: Vergleichende Corticosteroidbestimmungen im normalen Kammerwasser verschiedener Säugetiere. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 325 (1959).

Weimer, W. L., and I. H. Leopold: Intraocular penetration of local hydrocortisone and cortisone. Arch. Ophthal. (Chicago) **52**, 769 (1954).

Dr. F. Trichtel, Paracelsus-Institut, Augenabteilung, Bad Hall, Oberösterreich

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 145—158 (1961)

Aus der I. Universitäts-Augenklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)
und der Augenabteilung des Paracelsus-Institutes Bad Hall, O.Ö.
(Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Histologische Untersuchungen von experimentellen Iontophoreseschädigungen des Kaninchenauges

Von

F. Trichtel

Mit 7 Textabbildungen

Im Rahmen des Forschungsprogrammes des Paracelsus-Institutes in Bad Hall (Oberösterreich), wurde die Iontophorese als therapeutische Applikationsmethode für Jod sowohl im Tierexperiment als auch klinisch auf ihre Verwendungsmöglichkeit geprüft (Pillat, Pommer, Trichtel und Schenk).

Nach positivem Abschluß dieser Untersuchungen wurde in Zusammenarbeit mit dem Elektro-physikalischen Laboratorium Ing. E. Wühl, Bad Hall, ein „Ophthalmo-Elphorsan" genanntes neuartiges Iontophoresegerät entwickelt, bei welchem die bei unseren Versuchen mit Jod gewonnenen Erfahrungen weitgehend berücksichtigt wurden (Trichtel).

Mit den ersten Geräten dieser Art konnten im Kurbetrieb in Bad Hall, bei Anwendung von Stromstärken bis zu 1 mA und bei einer Behandlungsdauer von etwa 10 min seit 1956 über 300000 Einzelbehandlungen durchgeführt werden. Die Bewährung dieser Apparate und der Nachweis der Überlegenheit der Iontophorese gegenüber anderen Applikationsmethoden bezüglich Auswertung eines Medikamentes aus seiner Trägerflüssigkeit sowie hohem Anreicherungsvermögen des Elektrolyten im Auge (F. Trichtel und H. Trichtel) veranlaßten uns, Versuche auch mit anderen Elektrolyten als Jod und zwar mit Antibioticis, Sulfonamiden und Tuberculostatica durchzuführen.

Um mit kleinsten Wirkstoffmengen das Auslangen zu finden und dennoch einen hohen Medikamentenspiegel in den Augengeweben zu erreichen, war es wünschenswert, höhere Stromstärken in Anwendung zu bringen (Faradaysches Gesetz).

Da in der reichhaltigen Iontophoreseliteratur Stromstärken bis zu 30 mA angegeben werden, wir aber bereits nach 3—4 mA reversible, jedoch unerwünschte Schädigungen der Hornhaut an der Spaltlampe feststellen konnten, mußten, ehe wir uns an höhere Stromstärken heranwagten, die pathologischen Veränderungen des Auges durch die zur

Tabelle 1. *Hornhaut*

	Unbehandelt	1 mA, 10 min	3 mA, 10 min	5 mA, 10 min	7,5 mA, 10 min	10 mA, 10 min
Epithel: Zylindrisch basale Zellen	1reihig, Zellkörper gleichmäßig dicht aneinander geschlossen, Zellkerne gut gefärbt, einzelne Zellteilungsbilder	unverändert	z. T. intracelluläre Lückenbildungen, Zellkerne ungleichmäßig gefärbt	peripher unauffällig, zentral teilweise fehlend	peripher unregelmäßig angeordnet, zentral einzelne zusammengeklumpte Zellschatten	nur in der äußersten Peripherie z. T. erhalten, sonst fehlend
Polygonale mittlere Zellen	1—2reihig, polygon. Zellkörper dicht aneinander geschlossen, Kerne oval, gut gefärbt	unverändert	Zellgrenzen undeutlich, besonders zentral Kerne im Zentrum teilweise fehlend	peripher etwas aufgelockerte Anordnung, zentral inselförmige Defekte	fehlend	fehlend
Platte Oberflächenzellen	2reihig, sehr abgeplattete Zellkörper mit ungleichmäßig gefärbten spindelförmigen Kernen	unverändert	peripher unauffällig, zentral z. T. 1reihig bzw. fehlend	nur in der äußersten Peripherie 1- bis 2reihig, ansonsten fehlend	fehlend	fehlend
Subst. propria: Hornhautkörperchen	ovoide und spindelförmige Kerne in großer Zahl z. T. von kleinen Hohlräumen umgeben	unverändert	spindelförmige gut gefärbte Kerne, zentral von größeren Lücken umgeben	die stark basophil gefärbten Kerne sind zusammengeschrumpft und an die Wand von großen Lücken gedrängt	zahlreiche große ovale Hohlräume an deren Wandung z. T. Reste des Zellkernes erkennbar sind	wie bei 7,5 mA
Hornhautfasern	glatte, kollagene Bündel, die parallele Lamellen bilden	unverändert	unverändert	dicke, kollagene Bündel in aufgelockerter Anordnung	kollagene Bündel in teilweise scholligem Zerfall in sehr lockerer Anordnung	z. T. schollig zerfallene kollagene Bündel in sehr lockerer Anordnung, dazwischen breite Lücken

Descemetsche Membran	vollkommen strukturlose gleichmäßig gefärbte Membran	unverändert	Zellkörper teilweise blasig aufgetrieben, Zellkerne verschieden gestaltig und unterschiedlich stark gefärbt	peripher normal, zentral Zellverband mit großteils fehlenden Zellkernen	peripher unregelmäßig, zentral als teilweise von der Unterlage abgehobener Protoplasmastreifen mit einzelnen Kernschatten erkennbar	in ganzer Ausdehnung fehlend, an dessen Stelle Exsudatstreifen mit herumschwimmenden Zellkernschatten
Endothel	einfache Lage eher platter Zellen mit verschieden gestaltigen spindel-, huf-eisen- und sichelförmigen Kernen	unverändert				

Iontophorese verwendeten niedergespannten Gleichströme im Tierexperiment histologisch untersucht werden.

Schon vor längerer Zeit war die Elektroschädigung der Linse, der sog. Blitzstar das Ziel zahlreicher Untersuchungen. Eine gute diesbezügliche Literaturübersicht findet sich in der Arbeit von H. Neubauer.

Die Entstehung einer Katarakt nach Iontophorese wurde 1928 zuerst von Erlanger beschrieben und als Beweis für die Tiefenwirkung dieser Behandlungsmethode angesehen. In neuerer Zeit wurde von Pommer mittels Spaltlampe und Fluorescein die Schädigung der Hornhaut bzw. der Einfluß der verschiedenen Stromstärken auf die Blutkammerwasserschranke geprüft.

Durch histologische Untersuchungen von Kaninchenaugen, welchen Jod bei verschiedenen Stromstärken und Einwirkungszeiten durch Iontophorese zugeführt wurde, konnten weitere Kenntnisse von bleibenden Schädigungen des Auges durch den elektrischen Strom gewonnen werden.

Versuchsanordnung

Kaninchen annähernd gleichen Alters und Gewichts wurden in einer bereits früher beschriebenen Art gelagert und fixiert (Trichtel und Schenk). In tiefer Äthernarkose wurde einem Auge der Tiere eine Iontophoreseglasröhre nach Birkhäuser aufgesetzt. Mittels Injektionsspritze und angesetztem Gummischlauch, unter sorgfältiger Vermeidung jedweder mechanischer Schädigung der Hornhaut, wurden 5 ml einer 1%igen NaJ-Lösung in das Lumen der Glasröhre eingebracht und sodann eine Kohlenstiftelektrode in einem stets gleichbleibenden Abstand vom Hornhautscheitel (10 mm) im Inneren des Glases befestigt. Die indifferente Elektrode, bei unseren Untersuchungen zumeist die Anode, wurde an der Innenseite der gleichseitigen Ohrmuschel des Tieres angebracht. Durch Anschließen der Elektroden an ein Batterie-Iontophoresegerät wurde die entsprechende Stromstärke mit Hilfe eines Drehrheostaten eingestellt. Bei Verwendung von Stromstärken über 15 mA kam es nach kurzdauernden Krämpfen zum Exitus der Tiere. Dennoch wurde die Iontophorese

Tabelle 2. *Hornhaut*

	15 mA, 10 min	30 mA, 10 min	50 mA, 10 min Anionenstrom	50 mA, 10 min Kationenstrom	50 mA, 10 min Wechselstrom 100 V	70 mA, 10 min Wechselstrom 100 V
Epithel:						
Zylindrisch basale Zellen	in der äußersten Peripherie homogene Protoplasmainseln mit z. T. zusammengebakkenen Kernschatten, sonst fehlend	an Stelle des Epithels mit seinen Schichten ein nahezu die ganze Hornhaut überziehender, homogener Protoplasmastreifen mit nur angedeuteten zusammengebackenen Kernschatten. Nur zentral einzelne inselförmige Defekte	wie bei 30 mA. Die früheren Epithelschichten wie verhornt als homogener Streifen ohne Zellstruktur darstellbar. Zentral größere inselförmige Defekte	der früher beschriebene homogene Streifen läßt teilweise Zellstrukturen sowie Kerne erkennen	etwas unregelmäßig angeordnet, durch kleine Hohlraumbildungen vom Stroma abgehoben	unregelmäßig, in ganzer Ausdehnung an der Basis flach vom Stroma abgehoben
Polygonale mittlere Zellen					1—2reihig, Zellkerne etwas pyknotisch	1—2reihig, Zellkerne stark pyknotisch
Platte Oberflächenzellen					1—2reihig, Zellkörper zusammengeklumpt. Einzelne abgeschilferte Zellen	1—2reihig, Zellkörper zusammengeklumpt. Großteils glatte Oberfläche
Subst. propria:						
Hornhautkörperchen	Zellkerne z. T. kommaförmig am Rande von größeren, mit seröser Flüssigkeit erfüllten Hohlräumen gelegen	wie bei 15 mA	wie bei 15 mA	wie bei 15 mA	spindelförmige, stark basophil gefärbte Zellkerne in kleinen spaltförmigen Hohlraumbildungen	wie bei 50 mA
Hornhautfasern	grobscholliger Zerfall der Lamellen. Große interlamelläre Lücken mit serösem Exsudat	die einzelnen Lamellen in zahlreichen feinsten Fasern aufgesplittert, dazwischen große exsudatgefüllte Lücken	wie bei 30 mA. Die breitesten Stromalücken liegen in den oberflächlicheren Schichten	wie bei 30 mA. Die breitesten Stromalücken liegen in den tieferen Schichten	z. T. schollig zerfallene breite kollagene Bündel, welche eng aneinanderliegen. Spaltbildungen	wie bei 50 mA

Descemetsche Membran	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
Endothel	großteils fehlend, einzelne Inseln peripher erhalten. Breiter Exsudatstreifen, der Descemetschen Membran aufgelagert	fehlend, peripher einzelne Kernschatten. Breiter Exsudatstreifen	wie bei 30 mA	wie bei 30 mA	die stark pyknotischen Zellkerne nirgends fehlend. Zellkörper nur peripher deutlich erkennbar	wie bei 50 mA. Breiter Exsudatstreifen

während der beabsichtigten Zeit fortgeführt. Nach deren Ablauf wurde das behandelte Auge am toten Tier freipräpariert bzw. in typischer Weise enucleiert, wenn das Tier am Leben blieb.

Nach Fixierung der Augen in Bouinscher Lösung durch mindestens 8 Wochen wurden mit Hämatoxylin-Eosin bzw. mittels van Gieson-Färbung Celloidin-Präparate hergestellt.

Untersuchungen

An insgesamt 34 Kaninchenaugen wurde eine Jod-Iontophorese bei Einhaltung der früher beschriebenen Versuchsanordnung durchgeführt. Die mehrmalige Wiederholung der Versuche bei gleicher Behandlungsdauer und Stromstärke erlaubte uns an Hand mehrerer Präparate die Ergebnisse unserer Untersuchungen zu sichern. Unser Bestreben war, sowohl den Einfluß der Stromstärke als auch der Behandlungsdauer auf die Augengewebe histologisch zu erfassen.

1. Einfluß der Stromstärke bei gleichbleibender Behandlungszeit. Unter Verwendung von Spannungen zwischen 50 und 100 V wurden bei gleichbleibender Behandlungszeit von jeweils 10 min die histologischen Veränderungen des Auges nach Einwirkung von 1, 3, 5, 7,5, 10, 15, 30, 50 und 70 mA untersucht. Bei 50 mA wurden zusätzlich die Schädigungen nach Wirksamwerden eines Anionen- bzw. Kationenstromes geprüft. Ferner wurden 4 Augen einem Wechselstrom von 100 V und 50 bzw. 70 mA ausgesetzt.

2. Einfluß der Behandlungsdauer bei gleichbleibender Stromstärke. Bei gleicher Versuchsanordnung wurden 10 verschiedene Tiere bei 1 mA durch 10, 20, 30 und 60 min behandelt. Um die Stromschädigung nach täglicher Iontophorese zu prüfen, wurde an 2 Tieren eine Jod-Iontophorese bei 1 mA und 10 min Dauer durch 28 Tage hindurch durchgeführt.

Ergebnisse der Untersuchungen

Sowohl bei Anwendung hoher Spannungen von Gleich- bzw. Wechselstrom und hohen Stromstärken bis zu 70 mA, als auch bei niederen Stromstärken und längerer Behandlungsdauer konnten typische Veränderungen lediglich in der Hornhaut und in der Linse histologisch nachgewiesen werden. Diese Augenabschnitte zeigten jedoch so mannigfaltige Veränderungen, daß wir sie weiter unten zur besseren Übersicht tabellenmäßig beschreiben werden.

An den übrigen Augengeweben konnten keinerlei Anzeichen ihrer Schädigung beobachtet

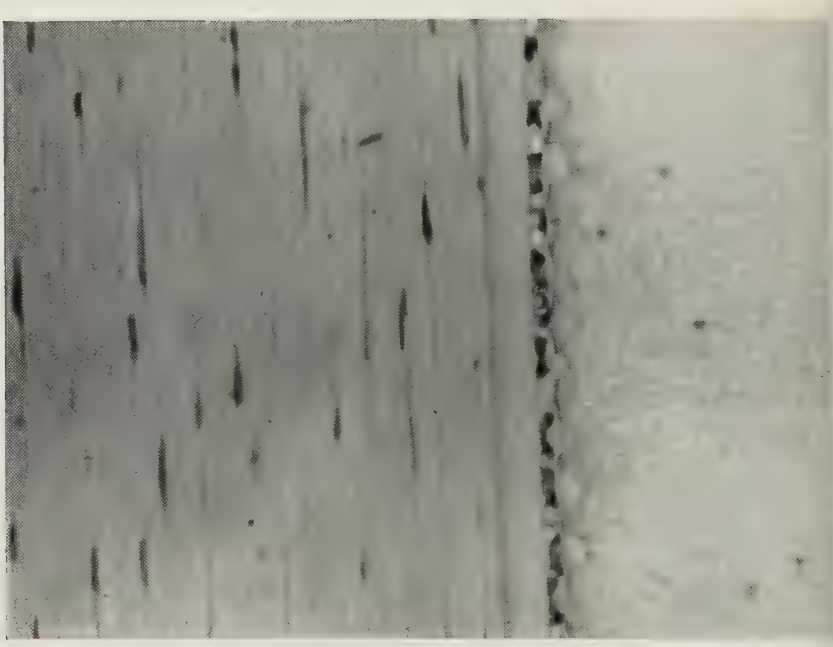


Abb. 1. *Hornhaut.* Gleichstrom, 3 mA durch 10 min. Substantia propria mit Descemet-Membran und den teilweise blasig aufgetriebenen Zellkörpern des Endothels

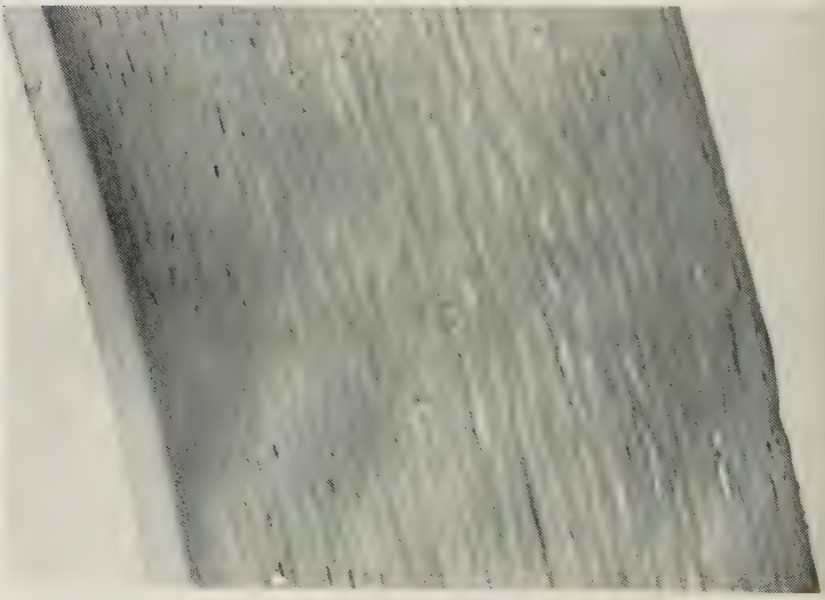


Abb. 2. *Hornhaut.* Gleichstrom, 10 mA durch 10 min. Die Epithel- und Endothelzellen fehlen in ganzer Ausdehnung. Die Hornhautfasern zeigen deutlichen, scholligen Zerfall. Die Zellkerne der Hornhautkörperchen zum Teil pyknotisch, teilweise bereits aufgelöst

Abb. 3. *Hornhaut.* Gleichstrom, 30 mA durch 10 min. Aufsplitterung der kollagenen Bündel der Substantia propria und Bildung breiter Stromalücken. Vereinzelte pyknotische Zellkerne der Hornhautkörperchen

Abb. 4. *Hornhaut.* Wechselstrom, 100 V und 70 mA durch 10 min. Das Epithel ist erhalten, die Zellen sind jedoch zusammengeklumpt und coaguliert. Hohlraumbildungen in der Substantia propria. Das geschädigte Endothel ist großteils erhalten geblieben

Tabelle 3. *Hornhaut*

	1 mA, 10 min	1 mA, 20 min	1 mA, 30 min	1 mA, 60 min	1 mA, 10 min durch 28 Tage
Epithel: Zylindrische basale Zellen	1reihig, Zellkörper gleichmäßig dicht aneinandergeschlossen, Zellkerne gut gefärbt, einzelne Zellteilungsbilder	unverändert	zentral etwas unregelmäßig angeordnet, teilweise aufgelockertes Zellgefüge	besonders zentral Zellkerne etwas aufgequollen und weniger intensiv gefärbt. Zellgrenzen z. T. verwaschen und ineinander übergehend	peripher normal, zentral Kerne etwas pyknotisch in kleinen Hohlräumen gelegen
Polygonale mittlere Zellen	1—2reihig, polygonale Zellkörper dicht aneinander geschlossen, Kerne oval, gut gefärbt	unverändert	1reihig, Zellkörper etwas flacher als normal	peripher flach, 1—2reihig, zentral stellenweise fehlend	peripher normal, zentral sehr flach mit teilweise pyknotischen Kernen
Platte Oberflächenzellen	2reihig, sehr abgeplattete Zellkörper mit ungleichmäßig gefärbten spindelförmigen Kernen	unverändert	1—2reihig mit kleinen inselförmigen Defekten im Zentrum	peripher 2reihig, parazentral 1reihig bis fehlend, zentral fehlend. Zellkerne pyknotisch	peripher 2reihig, zentral 1reihig teilweise fehlend
Subst. propria: Hornhautkörperchen	ovoide und spindelförmige Kerne in großer Zahl z. T. von kleinen Hohlräumen umgeben	unverändert	ovoide und spindelförmige Zellkerne in großer Zahl z. T. von kleinen Lücken umgeben	stark basophil pyknotische Kerne in kleinen Spaltbildungen	wie bei 1 mA, 10 min
Hornhautfasern	glatte kollagene Bündel, die parallele Lamellen bilden	unverändert	glatte, kollagene Bündel, welche parallele Lamellen bilden. Dazwischen stellenweise sehr flache Spaltbildungen	dicke kollagene Bündel, in aufgelockerter Anordnung, dazwischen lange flache Spaltbildungen	wie bei 1 mA, 10 min
Descemetsche Membran	vollkommen strukturlose gleichmäßig gefärbte Membran	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
Endothel	einfache Lage eher platter Zellen mit verschieden gestaltigen spindel-, hufeisen- und sichel-	unverändert	einfache Lage verschieden stark basophil gefärbter Zellkerne. Zellkörperabgrenzung nur	Zellkerne sehr unregelmäßig gefärbt, Zellgrenzen nur peripher erkennbar. Breiter	wie bei 1 mA, 10 min

werden. Individuelle Unterschiede in der Pigmentation der Iris und Chorioidea entsprachen der natürlichen, unterschiedlichen Pigmentierung der einzelnen Kaninchen.

Die Schädigung der verschiedenen Schichten der Hornhaut ist aus den Abb. 1—4 sowie aus den Tabellen 1—3 zu entnehmen, und zwar aus Tabelle 1 die Iontophoreseschädigungen der Hornhaut nach Einwirkung von 1, 3, 5, 7,5 und 10 mA durch 10 min, wobei in der ersten senkrechten Kolonne die Normalbefunde zum Vergleich angeführt sind. Tabelle 2 die Schädigungen der Hornhaut nach Anwendung höherer Spannung und Stromstärke nach 10 min Iontophorese und aus Tabelle 3 die Schädigungen der Hornhaut nach einmaliger Behandlung durch 10, 20, 30 und 60 min bei gleichbleibender Stromstärke von 1 mA. In der letzten senkrechten Kolonne ist der Zustand der Hornhaut nach täglicher Behandlung durch 28 Tage bei 1 mA und 10 min verzeichnet.

Die Schädigungen der Linse ersieht man aus den Abb. 5—7 sowie aus Tabelle 4 und 5, und zwar aus Tabelle 4 den histologischen Befund der Linse nach Einwirkung verschiedener Stromstärken bei gleichbleibender Einwirkungszeit von 10 min, und aus Tabelle 5 die Schädigungen der Linse nach verschieden langen Einwirkungszeiten zwischen 10 und 60 min, sowie nach täglicher Wiederholung durch 28 Tage, wobei die Stromstärke in diesen Fällen immer 1 mA betrug.

Schädigung der Hornhaut. Die zur Iontophorese verwendeten Gleichströme mit Stromstärken bis zu 3 mA werden durch 10 min ohne erfaßbare Schädigung der Hornhaut vertragen (Tabelle 1). Bereits nach 5 mA finden sich jedoch die ersten Veränderungen im Epithel bzw. Endothel. Aus der Tabelle 2 und 3 geht hervor, daß bei zunehmender Durchströmungsintensität bzw. -Dauer vorwiegend Epithel und Endothel geschädigt werden. Auffällig erscheint weiter, daß der Schädigungsgrad dieser beiden, die Hornhaut nach innen und außen abgrenzenden Schichten in gleichem Maße von den Versuchsbedingungen abhängig ist. Erst nach 5 mA treten die ersten Veränderungen in der Substantia propria auf, zunächst an den empfindlichen Hornhautkörperchen, indem deren Kerne pyknotisch werden. Die widerstandsfähigeren Hornhautfasern werden erst nach Anwendung von 7,5 mA geschädigt, indem sie schollig zerfallen. Bei Stromstärken bis zu 50 mA nehmen die Schädigungen der Parenchymzellen bis zur völligen Zerstörung zu. In allen Fällen waren die Hornhaut-Parenchymzellen gegenüber dem elektrischen Strom besonders empfindlich, während sich die Hornhautfasern sowie vor allem auch die cuticulare Descemet-Membran äußerst widerstandsfähig erwiesen. Selbst bei Anwendung von Gleich- und Wechselströmen bis zu 100 V und 70 mA konnten wir keine Veränderungen an der Descemetschen Membran feststellen.

Tabelle 4. *Linse*

Stromstärke	Einwirkungszeit	Kapsel	Epithel	Fasern
unbehandelt		homogene Membran nach außen und innen scharf abgegrenzt	einfache Schichte in der Nähe der Linsenachse niedrig kubischer, äquatorwärts höherer und schmälerer Zellen. Zellkerne meist ovoid	homogene dicht gelagerte, bandförmige Faserbündel, welche im Querschnitt 6seitig erscheinen
1—3 mA	10 min	unverändert	unverändert	unverändert
5 mA	10 min	unverändert	im Pupillarbereich zeigen die kapselwärts gelegenen Zellkörperanteile kleinste Vacuolenbildungen	unverändert
7,5 mA	10 min	unverändert	im Pupillarbereich Zellkörper etwas aufgequollen. Zellgrenzen nur undeutlich erkennbar. Zellkerne verschieden gestaltig und ungleichmäßig anfärbbar	unverändert
10 mA	10 min	unverändert	zentral keine Zellgrenzen mehr nachweisbar. Die sehr unregelmäßig angeordneten Zellkerne zeigen Anzeichen der Karyopyknose, Karyorhexis und Karyolyse. Zwischen Linsenkapseln und der erhaltenen Epithelzellkerne eine homogen-rötliche Zone mit einzelnen Vacuolen	unverändert
15—30 mA	10 min	unverändert	zentral stellenweise keine Zellstrukturen mehr erkennbar, auch peripher inselförmige Defekte. Im Bereiche der ganzen Linsenvorderfläche zeigt sich ein breiter homogen-rötlicher subcapsulärer Streifen. In dieser Zone mehr oder weniger große Vacuolenbildungen und unregelmäßig angeordnete Zellkernreste	die oberflächlich gelegenen Faserbündel in etwas aufgelockerter Anordnung
50 mA Anionen bzw. Kationenstrom	10 min	unverändert	weitere Verbreiterung des homogenen subcapsulären Streifens, Riesen-Vacuolenbildungen, stellenweise einzelne und gruppenförmig angeordnete Zellkernreste	die oberflächlichen Faserbündel etwas aufgelockert und teilweise besonders zentral unregelmäßig angeordnet
50 mA, 100 V Wechselstrom	10 min	unverändert	besonders zentral erscheinen die Zellkörper teilweise blasig aufgetrieben. Die Zellkerne sind verschiedengestaltig und unterschiedlich stark gefärbt. Zellgrenzen großteils erhalten	kein auffälliger Befund
70 mA, 100 V Wechselstrom	10 min	unverändert	schmaler homogen-rötlicher subcapsulärer Streifen mit einzelnen kleineren Vacuolen und in Auf-	etwas aufgelockerte Anordnung der Faserbündel

Die in Tabelle 2 beschriebenen unterschiedlichen Veränderungen der Hornhaut nach Einwirkung eines Kationen- bzw. Anionenstromes ließen uns annehmen, daß für das Zustandekommen der selektiven Zellschädigung vorwiegend elektro-endosmotische Flüssigkeitsverschiebungen in den von Membranen abgegrenzten histologischen Strukturen verantwortlich zu machen sind.

Eine Bestätigung unserer Annahme erbrachte die Untersuchung der Hornhaut nach Einwirkung von Wechselströmen gleicher bzw. noch höherer Intensität. In diesen Fällen (Abb. 4) waren die Epithelzellen durch oberflächliche Coagulation wohl stark geschädigt, die tieferen Stromazellen bzw. Bindegewebsfasern und Membranen zeigten jedoch im Vergleich zu den Gleichströmen gleicher Intensität wesentlich geringere Entartungszeichen. Das rasche Wechseln der Polarität des Wechselstromes in einer Frequenz von 50 Perioden/sec dürfte die beim Gleichstrom schon bei geringer Spannung und Stromstärke zellzerstörende Flüssigkeitswanderung in Kathodenrichtung verhindern.

Die in Tabelle 3 wiedergegebenen Befunde nach Einwirkung gleicher Stromstärken bei verschieden langer Iontophoresezeit beweisen, daß die Hornhaut mit 1 mA bis zu 60 min ohne irreversible Schädigungen durchströmt werden kann.

Tabelle 5. *Linse*

Stromstärke	Einwirkungszeit	Kapsel	Epithel	Fasern
1 mA	10 min	homogene Membran nach außen und innen scharf abgegrenzt	einfache Schichte in der Nähe der Linsenachse niedrig kubischer, äquatorwärts höherer und schmälerer Zellen. Zellkerne meist ovoid	homogene dicht gelagerte bandförmige Faserbündel, welche im Querschnitt 6seitig erscheinen
1 mA	20 min 30 min	unverändert	unverändert	unverändert
1 mA	60 min	unverändert	Zellkörper etwas aufgequollen, Zellgrenzen z. T. besonders zentral etwas verwaschen. Die Kerne sind ovoid und gleichmäßig gefärbt	unverändert
1 mA	10 min durch 28 Tage	unverändert	kein auffälliger Befund	unverändert

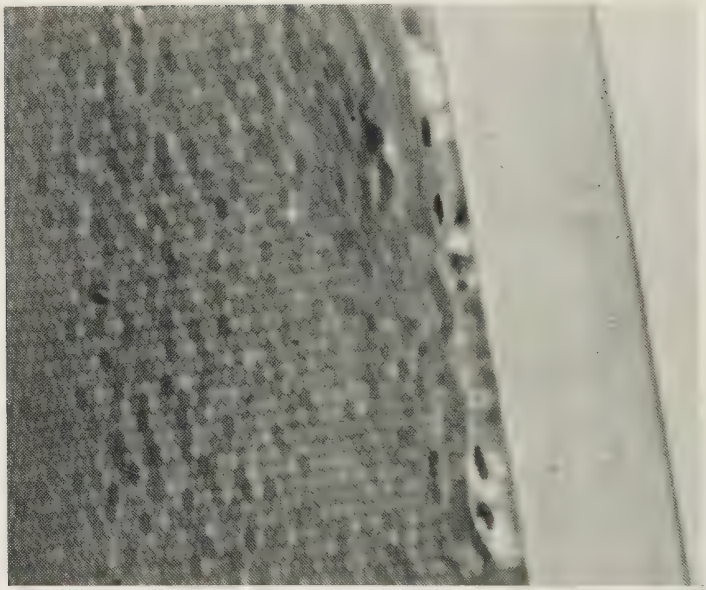


Abb. 5. *Linse* (Flachschnitt). Gleichstrom, 5 mA durch 10 min. Linsenkapsel und Faserbündel intakt. Beginnender Zerfall der Epithelzellen

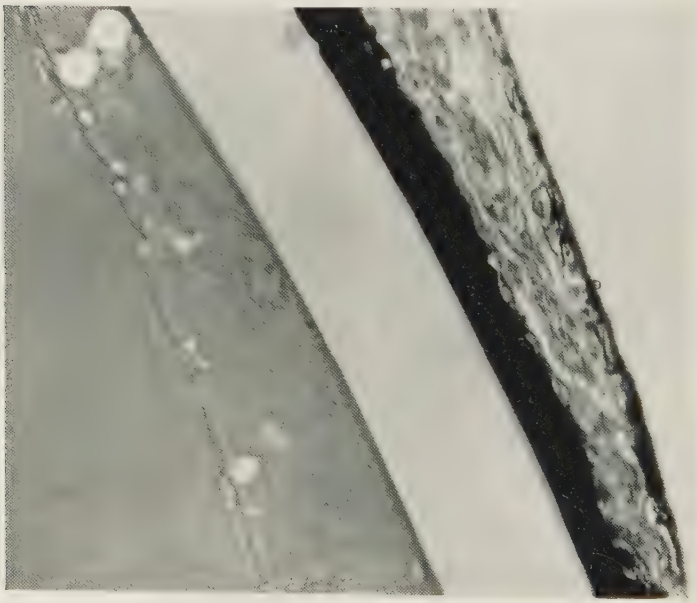


Abb. 6. *Linse* (Flachschnitt). Gleichstrom, 30 mA durch 10 min. Subcapsulär breite Schädigungszone mit Vacuolen

Bei täglicher Behandlung durch 28 Tage bei 1 mA und 10 min fanden sich keine wesentlichen Zeichen der pathologischen Veränderung.

Schädigung der Linse. In Tabelle 4 und 5 sind die histologischen Veränderungen der Linse unter den gleichen Versuchsbedingungen zusammengestellt. Ähnlich der Hornhaut konnte auch an der Linse eine recht unterschiedliche Empfindlichkeit ihrer Bauelemente gegenüber dem elektrischen Strom festgestellt werden. Während nach Einwirkung eines

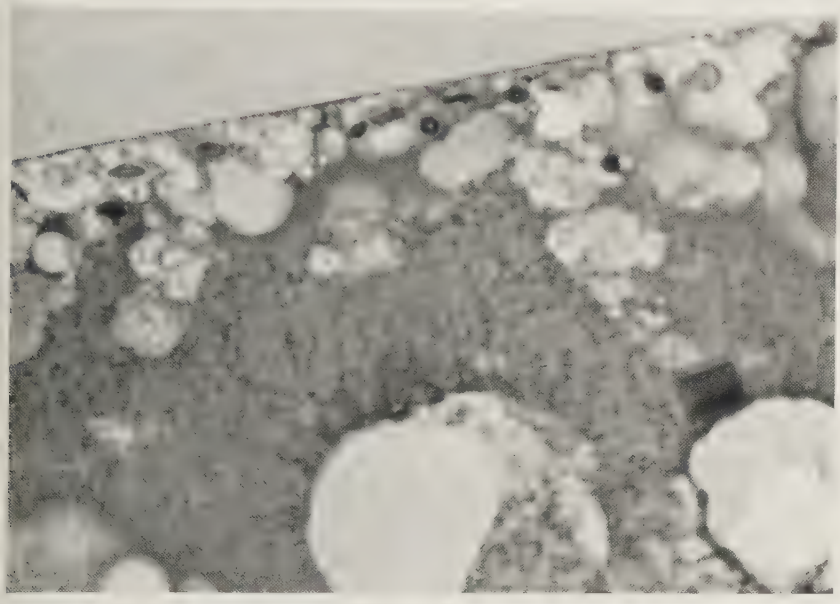


Abb. 7. *Linse* (Flachschnitt). Gleichstrom, 50 mA durch 10 min. In der sehr breiten Schädigungszone Riesenvacuolen und einzelne Kernreste

Gleichstromes von nur 5 mA die ersten Vacuolenbildungen (Abb. 5) innerhalb der Epithelzellen nachgewiesen werden konnten, fanden sich an der Kapsel bzw. an den Linsenfasern auch nach wesentlich stärkeren Stromstärken keinerlei Zeichen von Schädigungen. Bei 7,5 mA sind die Epithelzellkörper bereits deutlich aufgequollen und bei 10—50 mA bildet sich an der Stelle des einreihigen, kubischen Epithels eine mit zunehmender Stromstärke breiter werdende Schädigungszone mit mehr oder weniger großen Vacuolenbildungen und mit Residuen von erhalten gebliebenen Zellkernen (Abb. 6 und 7).

Nach Anwendung von Wechselströmen ist das beschriebene Bild wesentlich geringer ausgeprägt, so daß wir auch in der Linse mit Recht elektro-endosmotische Flüssigkeitsverschiebungen für die Zerstörung der Zellen verantwortlich machen können.

Zusammenfassung

Zur Feststellung der nach Iontophoresebehandlung bei Anwendung stärkerer Stromstärken auftretenden Schädigungen des Auges, wurden histologische Untersuchungen durchgeführt. Es konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß bei der angegebenen Versuchsanordnung lediglich Stromstärken bis zu 3 mA ohne nachweisbare Entartungsveränderungen des Auges vertragen werden. Histologisch faßbare Schädigungen konnten bei unseren Untersuchungen nur an der Hornhaut und Linse beobachtet werden. Bereits nach Iontophorese mit 5 mA durch 10 min waren Hornhaut und Linse deutlich geschädigt. Die auch nach höheren Stromstärken und längerer Behandlungsdauer festgestellten Veränderungen wurden tabellenmäßig erfaßt und an Hand von mehreren Abbildungen dargestellt.

Die mit Wechselstrom durchgeführten Versuche ergaben gegenüber Gleichstrom bei gleicher Intensität wesentlich geringere Schädigungen der Zellstrukturen.

Nach Annahme im Schrifttum kommen die nach Iontophorese beobachteten Zellveränderungen in der Hauptsache durch elektro-endosmotische Flüssigkeitsverschiebungen zustande.

Literatur

Erlanger, G.: Katarakterzeugung durch Iontophorese. Experimentelle Studien. Klin. Wschr. **1928II**, 2391.

Neubauer, H.: Experimentelle Elektroschädigungen an Hornhaut, Iris, Ciliarkörper und Linse des Kaninchenauges. Ein Beitrag zur Pathogenese der Cataracta electrica. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 241—263 (1956).

Pillat, A.: Die Behandlung chronischer Augenkrankheiten in Bad Hall. Wien. med. Wschr. **1950**, Nr 35/36, 617—621.

— Augenkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der balneologischen Jodtherapie. Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. **3**, 1—12 (1956).

Pommer, H.: Die Anreicherung des Auges mit Jod mittels Iontophorese. Wien. klin. Wschr. **33**, 596—599 (1955).

— Verhalten der Wasserstoffionenkonzentration bei der Iontophorese mit ungepufferten Jodidlösungen sowie mit natürlichen und künstlichen Quellwasserprodukten des Jodbades Bad Hall (Oberösterreich). Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 522—527 (1956).

—, u. F. Trichtel: Vergleichende Untersuchungen über die Radio-Jodverteilung im Auge nach iontophoretischer und intravenöser Verabreichung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 81—86 (1956).

Trichtel, F.: Ein neues Iontophoresegerät zur Anreicherung des Auges mit Jod. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 391—395 (1957).

— Die Iontophorese in der Balneotherapie von Augenerkrankungen. Mitt. öst. Sanit.-Verw. **59**, 2 (1958).

—, u. H. Schenk: Experimentelle Untersuchungen mit Radiojod zur Iontophorese. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 343—346 (1957).

—, u. H. Trichtel: Grundlagenforschung zur Jodtherapie des Auges. II. Mikrochemische Untersuchungen des Jodgehaltes der Augengewebe nach lokaler und allgemeiner Therapie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 290—297 (1959)

Dr. F. Trichtel, Paracelsus-Institut, Augenabteilung, Bad Hall, Oberösterreich

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 159—169 (1961)

Aus der Augenpoliklinik (Leiterin: Dr. Olga Palich-Szántó)
des János-Spitals in Budapest (Direktor: Dr. József Takó)

Beiträge zur Symptomatologie, Ätiologie und Therapie der äußeren allergischen Augenerkrankungen*

Von

Olga Palich-Szántó

Die Allergie als ätiologischer Faktor gewinnt bei den Erkrankungen des Auges in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Der Begriff einer allergischen Augenerkrankung und auch anderer Organe selbst wird immer weiter gefaßt. Ebenso steht es mit der Symptomatologie dieser Erkrankungen, die durch häufigere Beobachtungen ständig erweitert wird. Dementsprechend wächst auch die Zahl der betreffenden Heilmittel und ihre Wirksamkeit. Da wir uns seit längerer Zeit mit den allergischen Erkrankungen beschäftigen, sei es gestattet über unsere diesbezüglichen Erfahrungen zu berichten. Dabei wollen wir hervorheben, daß wir vor allem die praktischen Momente berücksichtigen werden, die theoretischen Auseinandersetzungen aber möglichst kurz fassen wollen.

Die allergischen Erkrankungen des Auges lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: 1. exogene, 2. endogene Allergien. In der ersten Gruppe handelt es sich um Allergene von der Außenwelt, d.h. der Umgebung des Kranken, in der zweiten Gruppe dagegen entstehen die Allergene im Körper selbst, und zwar in einem Herde wie: Zähne, Tonsillen, Lunge, oder durch verschiedene Infektionskrankheiten. Bei diesen Erkrankungen können wir von einer Fokalallergie oder Metastase in breiterer Auffassung sprechen. Bei diesem letzteren Begriffe muß es sich — nach der neueren Auffassung nicht unbedingt um Bakterien handeln, sondern auch um Zerfallsprodukte oder die von ihnen produzierten Allergene.

Die neueste Definition der Allergie stammt von Kammerer, der die Allergie als eine teils angeborene, teils erworbene spezifische Reaktionsbereitschaft gegenüber bestimmten — auf den normalen Organismus vollständig unschädlichen — Substanzen auffaßt. Meinerseits möchte ich noch dazufügen, daß es nicht nur um Substanzen, sondern auch um Reize wie z.B. das Licht, handeln könnte. Diese Definition entspricht am besten unseren Kenntnissen. Hourovitz unterscheidet 3 Gruppen

* Vorgetragen an der Tagung der Ungarischen ophthalmologischen Gesellschaft in Budapest am 7. 10. 1960.

von Allergien, und zwar idiosynkrasische, anaphylaktische und bakterielle. Das allergische Geschehen zwischen Allergen und Antikörper verläuft im reticuloendothelialen System.

Diese Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit der exogenen Allergie und demzufolge werden nur die äußeren Augenerkrankungen behandelt, d.h. Erkrankungen der Lidhaut und ihrer Umgebung, ferner diejenigen der Bindehaut, Hornhaut und Sklera. Dabei wird zuerst die Symptomatologie besprochen, dann die Ätiologie und schließlich die Therapie.

Es sind Fälle, bei denen die Ursache der Erkrankung, d.h. die Natur der Allergene, gewissermaßen festgestellt werden könnte. Die allergische Natur eines Krankheitsgeschehens festzustellen ist keine einfache Aufgabe. Nach Hansen hat die allergische Pathogenese erstens sichere, zweitens wahrscheinliche Kriterien. Sichere Kriterien sind: Hautsensibilisation mit einem gewissen Antigen, Feststellung der Antigennatur mit Hilfe der passiven Übertragung, Wegbleiben der allergischen Veränderungen nach Ausschaltung des Allergens, positive Hautprobe und Wirksamkeit der Desensibilisierung. Wahrscheinlichkeitskriterien sind: Zugehörigkeit zu einem Schocksyndrom, Ausschaltung nichtallergischer Faktoren, wiederholtes, zuweilen auch familiäres Auftreten und die Eosinophilie.

Allergene können ins Auge auf 3 Wegen gelangen: aus der Luft, durch Kontakt und aus dem Blute.

Nun einige Worte zur Diagnostik. Die Einträufelung von Allergenextrakten ins Auge, die sog. Ophthalmoreaktion, erfordert eine große Vorsichtigkeit und ist für die Praxis wegen ihren Gefahren nicht zu empfehlen. Es wurden danach Phlyktänen, ja sogar Hornhautgeschwüre beobachtet. Németh hat die Histaminprobe von Remky in einer Verdünnung von 1:10000 bis 1:500000 verwendet. Dieses Verfahren ist ungefährlich. Ein derartiges Präparat stellt das ungarische Peremin dar, welches eine entsprechende Wirkung besitzt. Die Eosinophilie des Bindehautsekretes, verbunden mit Bakterienlosigkeit, läßt in 3—10% der Fälle auf Allergie schließen. Follikel treten meistens bei Arzneiallergien auf. Ein typisches Beispiel stellt die Atropinconjunctivitis dar, welche aber heute kaum noch zu sehen ist.

Nun wollen wir die *äußeren* allergischen Erkrankungen der Augen kurz erörtern.

Die Hautentzündungen der Lider sind nach unserer heutigen Auffassung überwiegend allergischer Natur. Nach Theodore ist diese Auffassung als übertrieben zu betrachten. Er teilt die Entzündungen der Lidhaut aus dem Standpunkte der Ätiologie in 3 Gruppen: 1. allergische; 2. durch Pilze oder Bakterien — zumeist sind es Streptokokken — verursachte Entzündungen; 3. sich an gewisse generalisierte Dermatosen,

wie atopische Dermatitis, Seborrhoe, Psoriasis, anschließende Entzündungen, die zuweilen an der Lidhaut zuerst erscheinen, jedoch nach gründlicher Untersuchung auch an anderen Körperstellen aufzufinden sind. All dies ist von großer Wichtigkeit, denn die Therapie hängt mit der Feststellung dieser Tatsachen zusammen. Die Differentialdiagnose ist zuweilen nicht leicht. Eine gründliche, allgemeine Untersuchung und Berücksichtigung einer ausführlichen Anamnese sind unbedingt notwendig, ferner eine genaue Untersuchung der Augen, mit entsprechender bakterieller Untersuchung der Bindehaut. Das akute Hautekzem der Lider wird zumeist durch Kontaktallergie verursacht. Kosmetische Präparate, ferner Medikamente spielen hier eine große Rolle. Durch Pflanzen bedingte Allergien kommen auch vor. Ferner Schmuck, Metallgegenstände, Plastik und andere Kunststoffe usw. Die Entzündung ist ein- oder beiderseitig und meldet sich hauptsächlich beim weiblichen Geschlecht. Vielleicht wird dies außer durch kosmetische Mittel auch durch endokrine Faktoren bestimmt. Die Diagnose wird durch eine sorgfältige Anamnese, positive Hautprobe, Ausschaltung von Infektion und generalisierten Dermatosen, gesichert. Das Wesentliche in der Therapie ist die Fernhaltung des Allergens. Die genaue Feststellung des Allergens ist — wie wir es schon betonten — keine leichte Aufgabe. Die Literatur bringt zumeist nur einzelne, interessante Fälle. Diese sind zwar wertvoll und lehrreich, bringen aber wenig bezüglich der ätiologischen Momente und betonen zumeist die Seltenheit der betreffenden Fälle. Es gibt aber auch einige Mitteilungen, wertvoll durch Bearbeitung von großem Material, da nur auf Grund eines größeren Krankengutes Konklusionen bezüglich der Ätiologie wie auch der Therapie gemacht werden können. Jedoch werden statistische Mitteilungen von den Fachärzten nicht genügend berücksichtigt, da dieselben sich vorwiegend mit den schweren Fällen beschäftigen und nicht mit den alltäglichen, die aber die Mehrheit der Erkrankungen darstellen. An die alltäglichen Allergene denkt meistens nur der Hausarzt oder der Kosmetiker, welche dieselben dann auch mit Erfolg von dem Kranken fernhalten können.

Die Bedeutung der Kosmetica ist auch heute noch umstritten. Der Augenarzt sieht Lidekzeme am häufigsten. Es ist allgemein bekannt, daß kosmetische Mittel oft dazu den Anlaß geben. Jörgensen fand, daß unter 73 Fällen nur 21mal ein kosmetisches Mittel als Allergen anzunehmen war. El Mofli und El Gommel fanden, daß die Lidekzeme zumeist durch Medikamente verursacht wurden, kosmetische Mittel stehen als Allergene nur an zweiter Stelle. Auch Sidi und Mavas fanden bei 312 Fällen von kontaktallergischen Lidentzündungen, daß dieselben in 50% auf Medikamente, in 30% auf kosmetische Mittel zurückzuführen waren. Die durch augenärztliche Medikamente (Salben, Tropfen) hervorgerufenen Veränderungen der Lider sind ziemlich häufig, können aber

sehr heftig sein, und zwar auf der Lidhaut und auf der Bindehaut, d.h. als Dermatoconjunctivitis. Dies ist nur eine Erscheinungsform der Erkrankung, denn die Bindehaut kann oft reizlos sein. In diesen Fällen wird das Allergen durch die Hände auf die Lidhaut übertragen. Die Symptome sind: Jucken, Brennen, Hautekzem, Eosinophilie der Bindehaut, zuweilen Auftreten von Follikeln.

Obzwar fast alle augenärztlichen Medikamente Allergie hervorrufen können, wird eine Dermatoconjunctivitis meistens durch Analgetica, Antibiotica, Sulfonamide, pupillenerweiternde Tropfen und Quecksilberpräparate verursacht. Eine allergische Reaktion kann ferner durch Salbengrundlagen hervorgerufen werden. Zuweilen handelt es sich aber nicht um Allergie, sondern um die irritative Wirkung des betreffenden Medikamentes. In diesen Fällen ist die Entzündung nicht spezifisch, es besteht kein Ekzem und auch keine Eosinophilie. Eserin, Pilocarpin, Neostigmin, Mecholyl und Dipropylfluorophosphat können nach längerem Gebrauch Irritationen der Bindehaut hervorrufen.

Die durch kosmetische Mittel hervorgerufenen allergischen Erscheinungen beginnen zumeist am medialen Teil des Oberlides. Die Bindehaut ist nicht entzündet und Eosinophilie ist auch nicht vorhanden. Die Haut des Lides reagiert auch in denjenigen Fällen, wo das Mittel nicht in unmittelbare Berührung mit der Lidhaut gekommen ist. Auch wenn die Gesichtscreme oder das Haarwasser mit der Lidhaut nicht in Berührung gekommen ist, ja sogar wenn nur ein winziger Teil vom Kissen, oder mit den Fingern in Berührung mit der Lidhaut war, kann die Haut der Lider die einzige Stelle der Erkrankung sein, da dieselbe viel dünner und feiner ist als die Haut des Gesichtes. Eine genaue Aufnahme der Anamnese ist in jedem Falle von allergischen Erkrankungen von großer Bedeutung. Zwecks Diagnose ist es am richtigsten, das kosmetische Mittel auf dieselbe Art zur Hautprobe anzuwenden, wie es zum täglichen Gebrauch zur Anwendung kommt. Es muß berücksichtigt werden, daß das nichtbedeckte Kosmeticum durch Verdunstung einen Teil verliert. Bei den Hautproben dagegen wird diese Verdunstung verhindert. Parfüme oder Verunreinigungen derselben sind häufige Allergene. Zuweilen ist das Kosmeticum selbst unschuldig und wird erst durch Berührung mit dem Behälter zum Allergen.

Jodtinktur kann ein heftiges Ödem und Hyperämie hervorrufen, deren Behandlung nicht leicht ist. Löwenstein beschreibt schwere Allgemeinerscheinungen nach subcutaner Jodamininjektion, und zwar in Form von Schüttelfrost, Herzklopfen, Dyspnoe, Temperaturerhöhung bis 40° C, starkes Lidödem und Dermatitis bullosa an Gesicht und Kinn. Diese Erscheinungen traten nach längerer Jodbehandlung plötzlich auf. In einem Falle wurde auch Entzündung der Papille beobachtet, welche zur Atrophie des Sehnerven führte. Leukoplast kann heftige Haut-

entzündung an Stirn und Gesicht verursachen, welche sehr hartnäckig sein kann.

Gewisse Staubsorten, Primulahärchen, Roßhaar, Bettfedern können allergische Erscheinungen hervorrufen. In einem Falle führte ein Aufenthalt im Hanflager zu heftiger Haut- und Bindehautentzündung. Die Allergennatur konnte mit Sicherheit festgestellt werden, denn die Erscheinungen traten nach 2—3stündigem Aufenthalte im betreffenden Raume immer wieder auf. Dies konnte von uns wiederholterweise festgestellt werden.

Allergische Erscheinungen an Bindehaut und Lid können durch Fischblut hervorgerufen werden, namentlich durch Aalblut. Hier kann jedoch eine toxische Wirkung nicht ausgeschlossen werden. Die praktische Bedeutung ist aber in diesem Falle nicht sehr groß. Mehl und Pelze sind ebenfalls Allergene und spielen in den bezüglichen Industriezweigen eine große Rolle.

Die objektiven Veränderungen sind mit den Beschwerden der Allergiker nicht immer in Einklang. Dies ist in der Diagnostik der Allergie zu berücksichtigen. Man denke im Falle von quälendem Jucken und Brennen, wenn dies nur mit geringfügigen objektiven Veränderungen verbunden ist, immer an Allergie. Brillengestelle, welche oft aus Kunststoff hergestellt werden, können an der Gesichtshaut eine allergische Dermatitis hervorrufen. Anilinfarben, speziell Blau, kommen ebenfalls als Allergene in Betracht. Auch Seide und Kunstseide hat sich als Allergen bewiesen. Wie wir schon betonten, kommt die Allergie bei Frauen häufiger vor. Dies konnten wir auch bei unseren Beobachtungen bestätigen (s. Tabelle 1). Unserer Ansicht nach ist dies nicht bloß auf Kosmetica zurückzuführen, sondern dürfte vielleicht auch mit hormonalen Verhältnissen zusammenhängen.

Tabelle 1. *Zahl der Fälle:* 100. *Sammlung der Fälle:* ab 1. 1. bis 31. 8. 60. *Geschlecht:* männlich 28, weiblich 72; insgesamt 100

Alter:	bis 10 Jahre . . . . 4 Fälle	bis 60 Jahre	13 Fälle
	bis 20 Jahre . . . . 3 Fälle	bis 70 Jahre	18 Fälle
	bis 30 Jahre . . . . 10 Fälle	über 70 Jahre	6 Fälle
	bis 40 Jahre . . . . 31 Fälle	insgesamt	100 Fälle
	bis 50 Jahre . . . . 15 Fälle		

Die durch Pflanzen hervorgerufene Allergie ist unserer Ansicht nach nicht so häufig, wie dies früher betont wurde. Wir haben daran bei der Erörterung der Anamnese immer gedacht, konnten aber nur in wenigen Fällen einen derartigen Anhaltspunkt finden. Dazukommt noch der Umstand, daß unsere Kranken aus einem Gebiet kamen, wo fast nur Villen und Häuser mit Garten, bewohnte Parkanlagen, Wälder usw.

vorhanden waren, pflanzliche Allergene also reichlich eine Rolle hätten spielen können. Dagegen haben wir häufig recht unangenehme von Wimperfarbstoffen verursachte Veränderungen gesehen. Im Anfange

Tabelle 2. *Art des Allergens auf Grund anamnestischer Angaben*

a) *Medikamente* in 56 Fällen, davon:			
Penicillin	19 Fälle	Largactyl	3 Fälle
Sulfapräparate	14 Fälle	Demalgon	1 Fall
Hydrocortison	1 Fall	Scopolamin	1 Fall
Chlorocid	3 Fälle	Valeriana	1 Fall
Quecksilber-Salbe	5 Fälle	Naphazolin	1 Fall
Hybernal	2 Fälle		
b) *Kosmetische Mittel* in 20 Fällen, davon:			
Créme	9 Fälle	Kölnisches Wasser	1 Fall
Puder	1 Fall	Glycerin	1 Fall
Wimpernfärbung	8 Fälle		
c) *Nahrungsmittel* in 9 Fällen, davon:			
Eier	4 Fälle	Wurst und Selchwaren	5 Fälle
d) *Andere Allergene* in 15 Fällen, davon:			
Kunststoffe	2 Fälle	Zimmerpflanzen, Pollen	6 Fälle
Photoallergene	3 Fälle	Lederfarben	2 Fälle
Hanfstaub	1 Fall		

insgesamt 100 Fälle

dachten wir an eine toxische Wirkung des Farbstoffes und faßten die Veränderungen als lokale Erscheinung auf. Später drängte sich der Gedanke eines allergischen Zustandes immer mehr in den Vordergrund, besonders als es sich herausstellte, daß ein und dieselbe Farbe nicht bei jeder Frau eine Entzündung hervorgerufen hat. Auch das klinische Bild ist typisch für Allergie. Die Haut der Lider und Brauen — wenn diese ebenfalls gefärbt wurden — ist stark hyperämisch, gedunsen, ferner besteht starkes Jucken.

Tabelle 3. *Lokalisation der Erscheinungen*

Lidhaut:	a) Ödeme, oft beiderseits und häufige Rezidive, in	6 Fällen
	b) Entzündungen in	49 Fällen
Conjunctiva:	Entzündungen in	36 Fällen
Cornea:	Entzündungen in	6 Fällen
Iris:	Entzündungen in	3 Fällen

insgesamt 100 Fälle

Auf die wohlbekannten Symptome des Heufiebers wollen wir nicht eingehen. Die Veränderungen der Bindehaut zeigen nichts Spezifisches. An die sog. Pollenallergie soll man im Frühling immer denken. Die Veränderungen der Bindehaut, die subjektiven Symptome sind hier zuweilen sehr heftig.

Bedeutende Kliniker, wie z. B. HAUCK, betrachten Möbelpolitur, Silberputzmittel und Persil auch als Allergene.

Die Keratitis parenchymatosa wird heute von vielen Autoren als eine allergische Erscheinung gegenüber der Spirochaeta pallida aufgefaßt. Auch werden Entzündungen, die nach der Keratoplastik auftreten, auf eine allergische Wirkung des Transplantates zurückgeführt. Nach Riehm sind Keratitis scrophulosa und auch Phlyktänen allergischen Ursprungs. Köllner hatte bereits bewiesen, daß hier eine Allergie gegenüber dem Tuberkulin besteht, jedoch können auch andere Krankheitserreger — Extrakte wie das Toxin des Staphylococcus und Pneumococcus — als Allergene wirken und typische Phlyktänen hervorrufen.

Der allergische Charakter des Tuberkulins wird noch durch eine klinische Beobachtung unterstützt. Es ist allgemein bekannt, daß die Zahl tuberkulöser Erkrankungen in den letzten Jahren bedeutend abgenommen hat. Wir wissen ferner, daß die Erkrankungen leichter und die Therapie zugänglicher geworden sind. Andererseits sind aber auch die scrophulösen Erkrankungen des Auges, Conjunctivitis und Keratoconjunctivitis seltener geworden. Diese Verhältnisse sind miteinander eng verbunden, da hier ein kausaler Zusammenhang besteht. Mit Recht kann man hier an einen allergischen Zusammenhang denken. Eine Tuberkulinallergie scheint hier fast bewiesen zu sein, wie dies von Riehm schon früher betont wurde. Die allergische Grundlage rheumatischer Erkrankungen ist auch anzunehmen, eine Erörterung dieser Verhältnisse würde uns aber zu weit führen.

Nahrungsmittel können — wie bekannt — ebenfalls allergische Zustände hervorrufen. Dies ist besonders bei Kindern oft beobachtet worden.

An dieser Stelle wollen wir das rezidivierende Lidödem erwähnen, welches gerade bei Kindern vorkommt. Nach Löhlein sollen hier Darmparasiten eine Rolle spielen, außerdem kommt diese Erkrankung auch im Zusammenhange mit Scharlach, Diphtherie, Influenza vor. Conrads und Heinmüller fanden im Stuhl bei Kindern in diesen Fällen Ascariden. Jadassohn, Füllhorn und Kikuth konnten auch echte anaphylaktische Erscheinungen in diesen Fällen beobachten. Es kam auch zu Veränderungen des Blutbildes und Temperaturerhöhung. Wir hatten ebenfalls Gelegenheit rezidivierende Lidödeme zu beobachten und möchten das symmetrische Auftreten und den flüchtigen Charakter dieser Erscheinungen betonen. Die Stuhluntersuchungen auf Darmparasiten und Eier derselben ergaben aber ein durchaus negatives Resultat.

Schweinefleisch, Erdbeeren, Krebse, Fische, Muscheln, Eier, Käse, seltener Kaugummi, Spargeln, Schokolade sind als Allergene bekannt. Löwenstein hat nach Verzehrung von Nüssen Migräneanfälle beobachtet. Weckers beschrieb unter dem Namen paroxysmales Ödem des Bulbus ein Krankheitsbild mit Ödem der Hornhaut und des Glas-

körpers, ferner erhöhtem intraocularen Druck und später auch Glaskörpertrübungen. Kraupa bestimmte schon früher den Begriff des allergischen Glaukoms. All dies wird durch Nahrungsmittel ausgelöst. Wohlbekannt sind die durch Antipyrin, Phenacetin, ja sogar durch Aspirin hervorgerufenen allergischen Erscheinungen.

Wir haben bereits vor vielen Jahren die Rolle der „gastrointestinalen Autointoxikation" in der Ätiologie von Iridocyclitiden betont und eine vermehrte Indicanurie bei diesen Fällen gefunden.

Es muß ausdrücklich betont werden, daß bei Beurteilung einer allergischen Ätiologie ein kritisches Verhalten angebracht ist.

Es wird oft eine Erkrankung auf Allergie zurückgeführt, wobei dieselbe überhaupt nicht bewiesen wurde. Sicher ist es aber, daß allergische Erscheinungen am Auge viel häufiger vorkommen, als wir es früher angenommen haben. Die Schwierigkeiten der Diagnosestellung hängen vor allem mit einer zu oberflächlich erörterten Anamnese zusammen. Wir müssen jedoch alle Einzelheiten sehr genau berücksichtigen. Die Hautproben sind nicht immer zuverlässig. Conjunctivale Proben sind, wie wir es schon oben erwähnten, womöglich zu vermeiden, da sie oft sehr heftige, ja sogar lebensgefährliche Reaktionen hervorrufen. Intracutanproben können sehr gefährlich sein. Schwerer anaphylaktischer Schock, selbst letaler Ausgang sind beschrieben worden.

Bevor wir auf die Besprechung der Therapie äußerer allergischer Augenerkrankungen übergehen, möchten wir unsere eigenen Beobachtungen näher betrachten. Vor allem konnten wir feststellen, daß die Allergie beim weiblichen Geschlecht viel häufiger vorkommt. Das Verhältnis ist 18 zu 62, also ein sehr ausgesprochenes Vorwiegen der Frauen. Was nun das Alter der Kranken anbelangt, fanden wir, daß von 40 bis 60 Jahren die Allergie am meisten zu sehen ist. Die Art der Allergene zeigt eine sehr große Abwechslung, die Zahl der Allergene ist groß. Dies zeigt deutlich die Schwierigkeiten der Bestimmung von Allergenen. Auf Grund der anamnestischen Angaben konnten wir insgesamt 23 Sorten von Allergenen feststellen. Was die Lokalisation der Erscheinungen anbelangt, kamen die Erscheinungen an den Lidern am häufigsten vor. In zweiter Linie kommt die Conjunctivitis in Betracht. Veränderungen der Hornhaut und Regenbogenhaut sahen wir nur in 2 Fällen. Daraus geht hervor, daß die allergische Reaktionsbereitschaft der Hornhaut, obzwar sie schon von Wessely bewiesen wurde, keine große klinische Bedeutung hat, weil sie eben viel seltener vorkommt als die Erkrankungen der Lider und Bindehaut. Eine Keratitis punctata superficialis kann durch Zinktropfen, Penicillinsalbe und Streptomycin mit Bestimmtheit hervorgerufen werden. Über tuberkulotoxische Bindehaut- und Hornhauterkrankung wie auch über Autoserotherapie dieser Erkrankungen nach Szécsi haben wir schon früher berichtet. Keratitis rosacea ist zwar

noch sehr umstritten, wird aber von mehreren Autoren als allergisch aufgefaßt. Wir neigen eher zur Annahme von endokrinen Ursachen. Németh konnte in einem Teil der von ihm beobachteten Fälle eine Überempfindlichkeit gegenüber Oestron bezüglich Testosteron nachweisen. Er empfiehlt bei positiven Hauttesten eine vorsichtige Desensibilisierung gegenüber diesen Substanzen. Die guten Erfolge der Cortisontherapie unterstützen die Bedeutung des allergischen Faktors.

Ein Episkleritis kann entweder rheumatischer Ätiologie sein oder aber mit einem fokalen Herd — im weitesten Sinne des Wortes — zusammenhängen. Die dichte, bindegewebige Struktur der Sklera disponiert zu allergischen Schwellungen nur seltener. Ferner wollen wir noch bemerken, daß das wohlbekannte Quincke-Ödem der Lider auch in der Orbita auftreten kann und in diesem Falle einen Exophthalmus hervorruft. Derartige beiderseitige Fälle haben Benedict, ferner Georgiades und Petridis beschrieben.

Nun einige Worte über die Photoallergie, welche zwar nicht häufig, jedoch hartnäckig und sehr unangenehm sein kann. Einen derartigen Fall konnten wir auch beobachten, der bei einem mit Spektroskop arbeitenden Ingenieur auftrat. Er war gezwungen, seinen Arbeitskreis zu wechseln; erst nachher hörten seine Beschwerden auf. Nach Fajnberg wird die Überempfindlichkeit durch die in der Haut vorhandenen endogenen Lichtsensibilisatoren, namentlich Hämatoporphyrin verursacht, oder auch durch exogene Allergene, wie Destillationsprodukte der Steinkohle, Anilinfarben, schließlich auch pflanzliche Substanzen. Rezidive kommen häufig vor. Unserer Ansicht nach spielen auch psychische Momente eine Rolle. Bei einem unserer Patienten, der sonst ein geübter Autolenker war, traten Hemmungen und Angstgefühl beim Autolenken auf, so daß er dies für eine Zeit aufgeben mußte. Nach dem Berufswechsel verschwanden auch diese psychischen Erscheinungen.

Die durch Penicillin hervorgerufenen, schweren allergischen Erscheinungen kann man nicht genügend betonen. Speziell Salben und Tropfen sind es, mit denen wir schlechte Erfahrungen hatten. Auf Grund dieser Erfahrungen haben wir das Penicillin aus der alltäglichen Therapie gestrichen, d.h. seine Verwendung auf ein engeres Gebiet begrenzt, z.B. Lidabsceß, Dacryocystitis purulenta und ähnliches, haben aber in diesen Fällen ausschließlich die Injektion angewendet und dabei keine allergischen Erscheinungen gesehen.

Heftige, nekrotisierende Dermatitis konnten wir bei einer Krankenschwester — die sich viel mit Penicillin beschäftigte — beobachten.

Was die Besprechung der Therapie anbelangt, so beschränken wir uns nur auf die von uns angewandten Methoden. Die Behandlung unserer Fälle bestand in erster Linie in Anwendung von Antihistaminen, und zwar lokal und allgemein. Prinzipiell ist dies keine neue Therapie, jedoch

fanden wir, daß die von uns angewendeten neuesten Präparate an Wirksamkeit die alten Mittel weit übertrafen. An erster Stelle steht hier das Suprastin, welches die Stelle des sehr gut wirkenden Synopens eingenommen hat. Das Suprastin haben wir per os in Tablettenform angewendet. Außerdem haben wir aus dem Mittel eine 1%ige Salbe verfertigen lassen, welche sich bei den Liderkrankungen sehr gut bewährte. Die Tropfen haben wir in einer 0,03%igen Lösung verwendet, da stärkere Lösungen eine Reizung hervorgerufen haben. Die Kombinierung der lokalen und allgemeinen Behandlung ergab die besten Resultate, so daß wir unsere Methode bei allergischen Blepharoconjunctivitiden ruhig empfehlen können. Wir gaben ferner Calciumpräparate per os, wie auch parenteral. Das Cortison haben wir auch versucht und konnten uns von seiner beruhigenden und entzündungshemmenden Wirkung überzeugen. Cortison und Antihistamine vermindern die Hyperämie und die Fibroblastbildung.

Das Suprastin, wie auch das Antistin haben sich in den Versuchen von Boros als sehr gut bewiesen.

Bei Hornhautentzündungen sollen β-Strahlen und Kontaktröntgenstrahlen von guter Wirkung sein.

Eine desensibilisierende Therapie auszuführen hatten wir keine Gelegenheit, da die Feststellung des Antigens mit Sicherheit nicht gelungen ist. Hartnäckige und rezidivierende Fälle haben wir zu diesem Zwecke in einer entsprechenden Abteilung untersuchen lassen, wo die verschiedensten Testproben versucht wurden. Die Natur des Allergens konnte aber auch in diesen Fällen nicht festgestellt werden.

Unsere Ergebnisse haben wir übersichtshalber in den Tabellen 1—3 zusammengestellt.

Die Erfolge der Therapie zusammenfassend, können folgende Resultate festgestellt werden: 1. Die akuten allergischen Erkrankungen, deren Zahl überwiegend war, konnten wir mit unserer Methode günstig beeinflussen. Bei diesen Fällen erreichten wir ein restloses Verschwinden der Erscheinungen. 2. Bei annähernder Feststellung der Allergene können wir durch Ausschaltung derselben gewissermaßen von einer kausalen Therapie sprechen. Dies gelingt am leichtesten bei den durch Medikamente verursachten Erkrankungen. 3. Mit den Rezidiven muß man natürlich immer rechnen, jedoch treten dieselben in leichterer Form und seltener auf, da die Histaminbehandlung die allergische Reizbereitschaft zu vermindern fähig ist.

Literatur

Boros, B.: Allergische Erkrankungen des Auges. In E. Rajka, Allergie und allergische Erkrankungen, Bd. II, S. 319—350. Budapest 1959.

Conrads, H., u. G. Heinmüller: Beitrag zur Genese des rezidivierenden Lidödems bei Kindern. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 496—501 (1959).

El Mafli: Zit. bei Theodore.

Fajnberg, N. V.: Zum Problem der Photoallergie. Vestn. Vener. Derm. **3**, 36—37 (1950). [Russisch.]

Forgács, J.: Die Autoserotherapie der allergischen Augenkrankheiten. Orv. Hetil. **91**, 924—925 (1950). [Ungarisch.]

Fülleborn, F., u. W. Kikuth: Zit. bei Conrads u. Heinmüller.

Georgiades, G., u. J. Petridis: Allergische Exophthalmie. Arch. griech. ophthal. Ges. **4**, 113—125, 188—190 (1955). [Griechisch.]. Ref. Excerpta med. (Amst.) **11**, Abstr. 1602 (1957).

Jadassohn, W.: Zit. bei Conrads u. Heinmüller.

Jörgensen: Zit. bei Theodore.

Leopold, Irving: Present status of the antihistaminic drugs in ophthalmology. Amer. J. Ophthal. **32**, 586—587 (1949).

Löwenstein, A.: Allergische Augenerkrankungen. Basel u. Leipzig: S. Karger 1938.

Németh, L.: Allergiás szembetegségek. Budapest 1947. Die Beziehungen der allergischen Gefäßkrankheiten zum Auge mit Berücksichtigung der Keratitis rosacea. Szemészet **92**, 41—45 (1955). [Ungarisch.]

Palich-Szántó, O., u. St. Szécsi: Desensibilisierende Therapie bei allergischen Augenerkrankungen. Ophthalmologica (Basel) **136**, 243—249 (1958).

Remky, H.: Über die Behandlung allergischer Bindehaut- und Hornhauterkrankungen durch Sympathicomimetica. Ber. dtsch. ophthal. Ges. 123—125 (1958).

Sidi u. Mavas: Zit. bei Theodore.

Szántó, O.: Rolle der intestinalen Autointoxication in der Pathogenese der chronischen Uveitiden. In E. Grósz. Zehnjahresbericht über die Tätigkeit der Universitäts-Augenklinik Nr. I in Budapest. S. 63—99. Budapest 1914. [Ungarisch.]

Theodore, F. H.: The treatment of ocular allergy. Amer. J. Ophthal. **46**, 435 to 438 (1958).

Frau Dr. Olga Palich-Szántó, Barát u. 10, Budapest VII. (Ungarn)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 170—187 (1961)

Aus der Univ.-Augenklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. H. Harms)

Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nachnystagmus

II. Mitteilung

Individuelle Unterschiede des Nachnystagmus, die Abhängigkeit des optokinetischen Nachnystagmus von der Reizdauer

Von

G. Mackensen, G. Kommerell und D. Silbereisen

Mit 12 Textabbildungen

In der I. Mitteilung[1] wurde über die Abhängigkeit des optokinetischen Nachnystagmus von der Drehrichtung und der Winkelgeschwindigkeit des Reizmusters berichtet. Die Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nachnystagmus wurden inzwischen fortgesetzt. Die Ergebnisse sollen in dieser II. Mitteilung vorgelegt werden.

Methodik

Auslösung des Nystagmus im Drehzylinder. Aufzeichnung mit der Elektrookulographie. Eine genaue Schilderung der Methodik findet sich in der I. Mitteilung.

Die Untersuchungen wurden an 11 gesunden Personen mit gutem Sehvermögen ausgeführt, von denen bereits 3 an den Untersuchungen der I. Mitteilung teilgenommen hatten. Insgesamt sind demnach die Versuche zur Physiologie des optokinetischen Nachnystagmus (I. u. II. Mitteilung) an 18 Personen durchgeführt worden. Mit 5 Personen wurden Untersuchungsserien vorgenommen.

Das Ziel dieser Untersuchungen war, zu ergründen, wie sich der Nachnystagmus bei verschiedenen Personen und bei derselben Person an verschiedenen Tagen verhält.

1. Der Nachnystagmusablauf

Der *Übergang vom optokinetischen Nystagmus zum Nachnystagmus* vollzieht sich — wie bereits in der I. Mitteilung dargestellt wurde — mit beträchtlichen individuellen Unterschieden. Auch bei derselben Person finden wir zu verschiedenen Zeiten unterschiedliche Abläufe.

Mit großer Regelmäßigkeit beginnt der Nachnystagmus jedoch mit einer ausgiebigen Deviation in der Richtung der langsamen Phase. Die während der optokinetischen Reizung regelmäßig auftretende Schlagfeldverlagerung in Richtung der raschen Phase wird damit wieder aufgehoben.

[1] Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 497—509 (1959).

Das sofort nach Beendigung des Reizes einsetzende Abklingen der einzelnen, den Nystagmus charakterisierenden Größen (Amplitude, Frequenz, Phasengeschwindigkeit) ist besonders deutlich an der Geschwindigkeit der langsamen Phase zu erkennen. Einen derartigen Kurvenverlauf zeigt die Abb. 1.

Die übrigen Besonderheiten des Überganges auf den Nachnystagmus sowie die möglichen Varianten wurden bereits in der I. Mitteilung erwähnt: Der Nachnystagmus beginnt entweder sofort oder nach verschieden langer Latenz, Amplitude und Frequenz des Nachnystagmus haben entweder unmittelbar nach der Reizung die höchsten Werte und nehmen dann ständig ab oder die Rucke sind zunächst klein und selten, werden kräftiger und häufiger, um erst dann langsam abzunehmen. Diese Varianten sind mit verschieden ausgeprägter Regelmäßigkeit an die Versuchsperson gebunden.

Abb. 1. Abnahme der Geschwindigkeit der langsamen Phase während des Nachnystagmus. Bei ↓ Ende der optokinetischen Reizung. Die obere Kurve zeigt den Nystagmusablauf. In der unteren Hälfte der Abbildung sind nur die langsamen Nystagmusphasen dargestellt. Die Steigung der Kurvenstücke ist das Maß für die Geschwindigkeit. Vom Reizende wurden die langsamen Phasen so aneinandergereiht, daß sie einen fortlaufenden Zug ergeben, der das Abklingen der Phasengeschwindigkeit besonders deutlich erkennen läßt

Trotz der Verschiedenartigkeit, die sich im Übergang zum Nachnystagmus auch bei der gleichen Person zu verschiedenen Zeiten findet, zeigt sich demnach bei mehrfachen Untersuchungen, daß es auch individuelle, die Person charakterisierende Eigentümlichkeiten gibt.

Das Ende des Nachnystagmus. Im allgemeinen hören die Zuckungen des optokinetischen Nachnystagmus nicht so auf, daß die Amplituden immer kleiner werden und schließlich ganz verschwinden. Es folgen auf die gerichteten Rucke vielmehr ungerichtete Ruckbewegungen, die ebenfalls noch als die Folge der optokinetischen Reizung gedeutet werden müssen, wenn sie eindeutig stärker ausgeprägt sind, als sie etwa schon spontan in der Dunkelheit auftreten. Um dies entscheiden zu können, wurde vor den Versuchen jeweils das Verhalten der Augen in der Dunkelheit für etwa 30 sec registriert. Auf diese Weise war zwar eine Trennung spontaner und durch optokinetischen Reiz hervorgerufener Augenbewegungen möglich, da beide Bewegungsformen jedoch fließend ineinander übergehen, ergeben sich trotzdem oft Schwierigkeiten in der Bestimmung der Nachnystagmusdauer.

Bestimmte, vom regelmäßigen Nystagmus abweichende Ruckfolgen konnten nur nach optokinetischer Reizung beobachtet werden (Abb. 2) und sind deshalb als Reizeffekt aufzufassen. Derartige treppenstufen-

oder zinnenkranzähnliche Kurvenbilder sind relativ häufig. Sie werden gewöhnlich erst — wie im Beispiel der Abb. 2 — in späteren Stadien des optokinetischen Nachnystagmus beobachtet. Bereits in der I. Mitteilung wurde auf diese Ruckfolgen hingewiesen. Treppenstufenartige Kurvenbilder können noch plötzlich auftreten, nachdem gerichtete Nystagmusrucke längst abgeklungen und die Augen schon wieder zu ihrem spontanen Dunkelverhalten zurückgekehrt sind.

Als Dauer des Nachnystagmus wurde angesichts dieser Schwierigkeiten immer die Zeit bestimmt, in der die gerichteten Rucke das Kurvenbild ganz eindeutig beherrschen.

Der *Ablauf des Nachnystagmus* kann, wie bereits in der I. Mitteilung dargelegt wurde, sehr verschieden sein. Ein besonders regelmäßiger und ein unregelmäßiger Nystagmus und Nachnystagmus sind in den Abb. 3 und 4 gegenübergestellt. Amplitude und Frequenz der Nystagmuszuckungen können in kurzer zeitlicher Folge erheblich schwanken und trotzdem ändert sich der Nystagmusablauf — im ganzen gesehen — in einer charakteristischen Weise. Eine übersichtliche Zusammenfassung des verwirrenden Kurvenbildes und eine quantitative Auswertung wird möglich, wenn man für Zeiträume von mehreren Sekunden die mittlere *Stärke des Nystagmus* — als Produkt aus mittlerer Amplitude und Frequenz — bestimmt. Die Nystagmusstärke als Funktion der Zeit dargestellt, ergibt übersichtliche Diagramme, von denen 2 in Abb. 5 und 6 als Beispiel verschiedener Verlaufsformen wiedergegeben werden. In diesen Diagrammen wurden nur die Abschnitte gerichteter Rucke, nicht die anschließende ungerichtete Ruckfolge berücksichtigt. Die Diagramme lassen recht gut individuelle Unterschiede im Nachnystagmusablauf erkennen.

Abb. 2. Charakteristische Ruckfolgen in Zinnenkranz- und Treppenstufenform, wie sie in der Phase ungerichteter Rucke nach Abklingen des gerichteten Nachnystagmus häufig beobachtet werden. Ausschnitt aus einer Kurve der Vp. K., G., 117, 127 und 137 sec nach Beendigung des 4 min dauernden optokinetischen Reizes

Vp. R., D. (Abb. 5) zeigt nach einer Reizdauer von 6 min, in der nur einNystagmus mäßiger Stärke (30 bzw. $22^0 sec^{-1}$) auftritt, ein langsames Abklingen des Nachnystagmus, das sowohl bei Rechts-, wie bei Linksnystagmus, gleichartig verläuft. Während beim Rechtsnystagmus nur Rechtsrucke als Nachnystagmus auftreten, kommt es beim Linksnachnystagmus zu einer Schlagrichtungsumkehr, die im Diagramm an einem Kreuzen der O-Achse zu erkennen ist.

Vp. K., W. (Abb. 6) zeigt unter gleichen Reizbedingungen einen kräftigeren initialen Nystagmus, ein schnelleres Abklingen des Nachnystagmus bei Reizende sowie eine schnell einsetzende, ausgeprägte Schlagrichtungsumkehr.

Die Abhängigkeit des Nachnystagmus vom initialen optokinetischen Nystagmus. Diese Frage wurde an 5 Personen überprüft, mit denen Untersuchungsserien durchgeführt wurden, über die im Kapitel über die

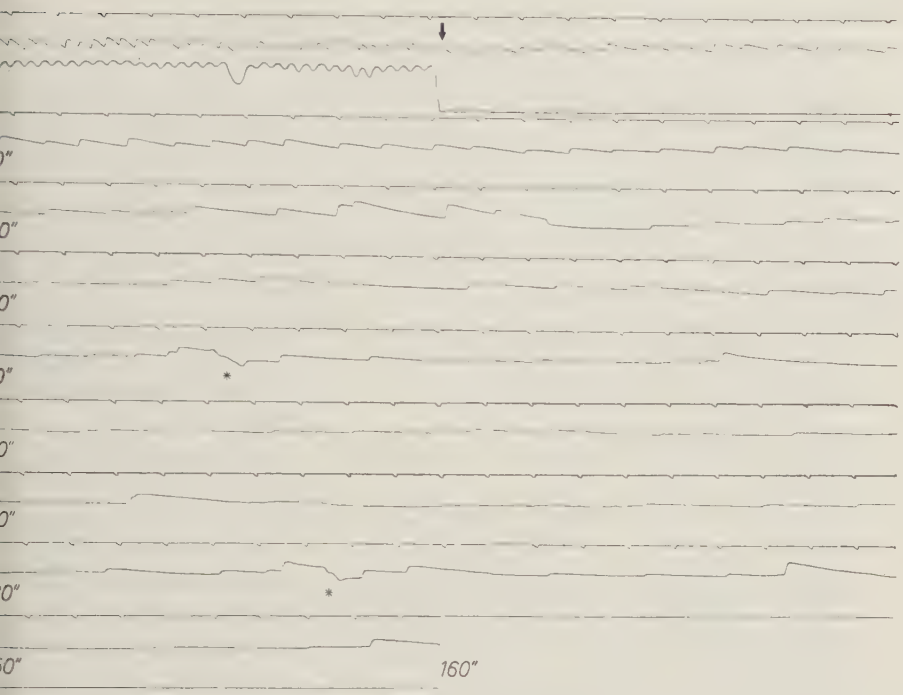


Abb. 3. Regelmäßiger Rechtsnystagmus und Nachnystagmus (Vp. S., D.). Das Ende der optokinetischen Reizung ist durch ↓ und den plötzlichen Abfall der sinusförmigen Kurve in der oberen Kurvenzeile gekennzeichnet. Die Wellen dieser Kurve zeigen den Durchgang der schwarzen und weißen Streifen des Zylinders vor einem Photoelement an, der große Ausschlag entspricht einer besonderen Markierung und läßt die vollendete Zylinderumdrehung erkennen. Der steile Abfall der Kurve entspricht dem Ausschalten der Beleuchtung im Zylinder. Bei * Lidschläge

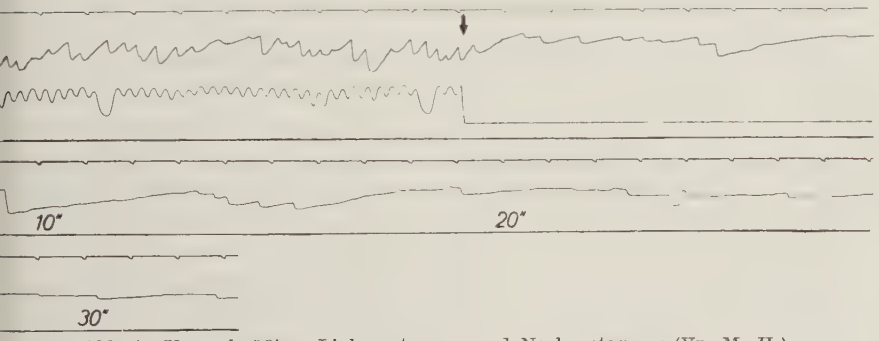


Abb. 4. Unregelmäßiger Linksnystagmus und Nachnystagmus (Vp. M., H.)

Nachnystagmusdauer ausführlich berichtet wird. — Im ganzen zeigte sich ein für jede Person charakteristisches Verhalten und im Rahmen der bereits mehrfach betonten Streuung ein relativ konstantes Verhältnis

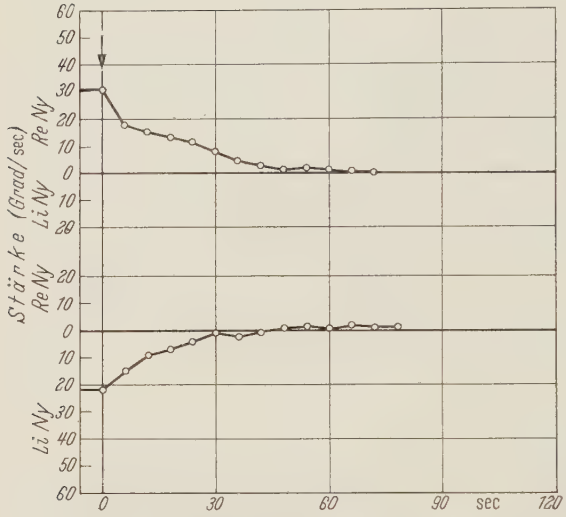


Abb. 5. Darstellung der Stärke des Nachnystagmus (Summe der Amplituden in der Sekunde) als Funktion der Zeit zur Kennzeichnung des Nachnystagmusablaufes. Vp. D., R., Reizdauer 6 min. ↓ Reizende. Die obere Kurve zeigt den Ablauf nach Linksdrehung des Zylinders (Rechtsnystagmus), die untere den Ablauf nach Rechtsdrehung (Linksnystagmus). Überschreitung der Abszisse läßt einen Umschlag der Schlagrichtung erkennen

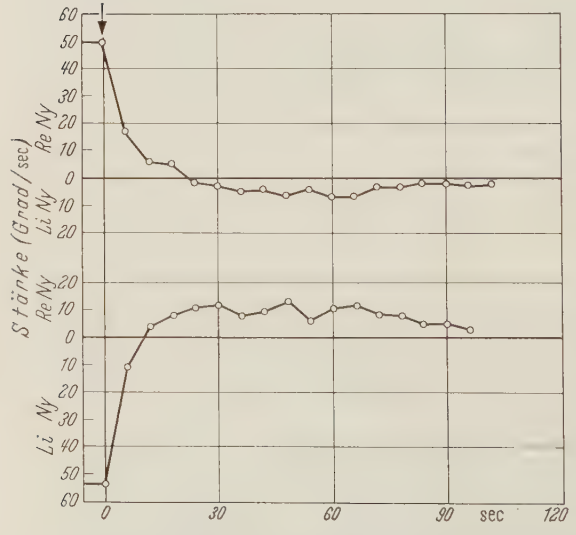


Abb. 6. Stärke des Nachnystagmus als Funktion der Zeit, Vp. K., W. Reizdauer 6 min. ↓ Reizende. Ausgeprägte und schnell einsetzende Schlagrichtungsumkehr

zwischen dem optokinetischen Nystagmus und dem folgenden Nachnystagmus.

So zeigte eine Vp. (H., H.-J.) relativ kleine Amplituden und hohe Frequenz sowohl im initialen Nystagmus als auch im Nachnystagmus. Eine andere Vp. (S., D.) ist im ganzen durch hohe Amplituden und niedrige Frequenz im Nystagmus und Nachnystagmus ausgezeichnet.

Es bestätigte sich auch bei diesen Untersuchungen die bereits in der I. Mitteilung enthaltene Feststellung, daß auf einen kräftigen optokinetischen Nystagmus gewöhnlich auch ein kräftiger Nachnystagmus folgt.

Eine *Schlagrichtungsumkehr* wurde bei 8 Personen nach einer Reizdauer von 6 (bzw. 7) min 6mal beobachtet. Sie trat zwischen der 5. und 52. sec nach Beendigung des Reizes auf und dauerte zwischen 34 und 52 sec. Die einzelnen Daten dieser Versuche sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die ausgeprägteste Nachnystagmusumkehr fand sich bei der Vp. K., W. die Kurven des Rechts- und Linksnystagmus sind in Abb. 7 wiedergegeben.

Tabelle 1

Versuchsperson	Schlagrichtung des optokinetischen Nystagmus	Optokinetischer Nachnystagmus in der Richtung des optokinetischen Nystagmus		Optokinetischer Nachnystagmus in der Gegenrichtung		Ungerichtete Augenbewegungen als Reizfolge
		Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	sec
V., A.	R	0—29	273	42—129	368	129—150
	L	0—41	573	—	—	41—101
Z., G.	R	0—35	173	35—235	350	235—255
	L	0—33	243	—	—	—
R., D.	R	0—62	437	—	—	—
	L	0—42	235	42—76	29	76—101
S., E.	R	0—2	7	—	—	—
	L	0—32	117	—	—	—
K., W.	R	0—18	162	18—102	323	—
	L	0—5	70	5—96	759	96—300
F., E.	R	0—42	307	42—200	784	—
	L	0—48	250	—	—	48—68
M., G.	R	0—23	230	23—84	151	—
	L	0—36	120	—	—	36—70
K., G.	R	0—42	393	—	—	42—83
	L	0—14	150	—	—	14—30

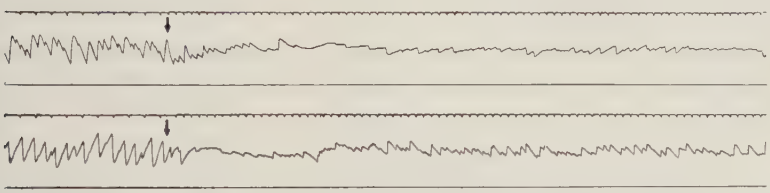


Abb. 7. Ausgeprägte Schlagrichtungsumkehr (Vp. K., W.). Originalkurven der in Abb. 6 als Diagramme der Nachnystagmusstärke dargestellten Versuche. Reizdauer 6 min. ↓ Reizende

Während in den Untersuchungen der I. Mitteilung, in der nur über Reizzeiten von 1 min berichtet wurde, eine Schlagrichtungsumkehr nur selten beobachtet wurde, ist sie nach längeren Reizzeiten offenbar ein häufigeres Ereignis.

2. Die Nachnystagmusdauer

Bei 2 Vpn. (M., G. und K., G.) wurde mehrfach, an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Zeiten, über 7 min mit einer Drehgeschwindigkeit von $60^{0}\,\mathrm{sec}^{-1}$ gereizt und der dann auftretende Nachnystagmus registriert. Bestimmt wurde die Dauer des Nachnystagmus sowie die Summe aller Amplituden (in Winkelgraden angegeben). Bei einer Schlagrichtungsumkehr wurde dieser Zeitraum getrennt angeführt, ebenso der Zeitabschnitt, in dem ungerichtete Augenbewegungen auftraten, die sich deutlich von den spontanen Bewegungen im Dunkeln unterschieden.

Das Ergebnis von 9 Versuchen der Vp. M., G. wird in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2

Schlagrichtung des optokinetischen Nystagmus	Optokinetischer Nachnystagmus in der Richtung des optokinetischen Nystagmus		Optokinetischer Nachnystagmus in der Gegenrichtung		Ungerichtete Augenbewegungen als Reizfolge	
	Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	sec	
R	0—23	230	23 –84	151		
R	0—15	131	41—77	76	15—41	77—130
R	0—6	70	—	—	6—70	
R	0—12	200	—	—	12—26	
R	0—15	118	—	—	15—95	
L	0—7	85	—	—	7—300	
L	0—36	120	—	—	36—70	
L	0—16	83	—	—	16—76	
L	0—17	92	—	—	17—55	

Der Nachnystagmus in der Richtung des initialen optokinetischen Nystagmus dauert bei diesen Versuchen zwischen 6 und 36 sec. Die Summe aller Amplituden in diesen Abschnitten beträgt 70—230°. Eine Nachnystagmusumkehr tritt bei den 9 Versuchen 2mal auf, einmal zwischen der 23. und 84. sec, im anderen Fall zwischen der 41. und 77. sec nach dem Ende der Reizzeit. Ungerichtete Augenbewegungen am Schluß des Nachnystagmus wurden bei den 9 Versuchen 8mal in sehr verschiedener Dauer registriert.

Tabelle 3 enthält die unter gleichen Bedingungen gewonnenen Ergebnisse von 6 Versuchen der Vp. K., G.

Tabelle 3

Schlagrichtung des optokinetischen Nystagmus	Optokinetischer Nachnystagmus in der Richtung des optokinetischen Nystagmus		Optokinetischer Nachnystagmus in der Gegenrichtung		Ungerichtete Augenbewegungen als Reizfolge
	Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	sec
R	0—27	388	—	—	27 –370
R	0 –42	393	—	—	42 –83
R	0 –19	164	—	—	19—180
L	0—14	150	—	—	14 –30
L	0 –60	474	—	—	60 –90
L	0—26	156	—	—	26—56

In dieser Versuchsserie finden wir Nachnystagmuszeiten von 14—60 sec. Die Amplitudensumme liegt zwischen 150 und 474°. Eine Nachnystagmusumkehr wurde unter diesen Versuchen nicht beobachtet, obwohl bei derselben Vp. bei anderen Versuchen mit kürzerer Reizzeit auch eine Umkehr der Schlagrichtung auftrat. Ungerichtete Bewegungen im Anschluß an den Nachnystagmus wurden bei allen Versuchen registriert.

Bei beiden Versuchspersonen ist die Streuung der Werte bei den verschiedenen Untersuchungen trotz gleicher Reizbedingungen und gleicher Reizzeit bemerkenswert groß. Es ist aber doch als individuelle Eigentümlichkeit herauszuheben, daß Vp. K., G. im ganzen etwas längere Nachnystagmuszeiten und höhere Amplitudensummen erreicht als Vp. M., G.

Mit 3 weiteren Vpn. (M., H.; H., H.-J.; S., D.) wurden Versuche an 10 verschiedenen Tagen durchgeführt, jeweils 5 Versuche am Vormittag und 5 Versuche am Nachmittag. Die Reizzeit betrug in dieser Serie 1 min, die Reizmustergeschwindigkeit $50°sec^{-1}$. Eine Übersicht über diese Versuche gibt die Tabelle 4.

Tabelle 4

	Nachnystagmus-Dauer					
	M., H.		H., H.-J.		S., D.	
	Rechts-Nystagmus	Links-Nystagmus	Rechts-Nystagmus	Links-Nystagmus	Rechts-Nystagmus	Links-Nystagmus
	Vormittagsversuche					
	40	30	20	33	135	60
	60	50	30	40	150	50
	60	30	20	100	140	20
	50	35	30	20	160	30
	60	30	26	10	150	130
M	54	35	25	41	147	58
	Nachmittagsversuche					
	25	24	24	80	123	33
	50	40	47	25	33	25
	—	33	20	26	90	40
	26	30	37	4	70	25
	30	20	31	8	90	100
M	26	29	32	29	81	45

Auch an diesen 3 Personen zeigt sich wieder eine oft erstaunliche Differenz in der Nystagmusdauer von einer Untersuchung zur anderen. Andererseits sind jedoch einige Besonderheiten herauszuheben, die offenbar individuelle Eigentümlichkeit sind. So ist die Vp. S., D. durch eine längere Nachnystagmusdauer und durch ein Überwiegen des Rechtsnachnystagmus gekennzeichnet. Diese Seitendifferenz fand sich auch im postrotatorischen Nystagmus (s. Abschnitt 4).

Weitere individuelle Besonderheiten im Nystagmus- und Nachnystagmusablauf dieser 3 Personen wurden bereits im Kapitel über die Abhängigkeit des Nachnystagmus vom initialen optokinetischen Nystagmus besprochen.

Trotz gleicher Untersuchungsbedingungen werden demnach im Rahmen eines im ganzen individuell festgelegten Verhaltens verschiedene Verlaufsformen des Nachnystagmus beobachtet, wenn wir zu verschiedenen Zeiten untersuchen. Das zeigt uns deutlich, daß neben den Reizbedingungen noch andere Faktoren auf den Nystagmusablauf bestimmenden Einfluß gewinnen können, die wir im einzelnen noch nicht kennen. In diesem Zusammenhang sei jedoch darauf hingewiesen, daß bei der Vp. S., D. — angedeutet auch bei M., H. — am Vormittag ein

kräftigerer Nachnystagmus beobachtet wurde als am Nachmittag. Die Bedeutung der Ermüdung für den Nachnystagmusablauf ist noch nicht systematisch untersucht worden. Wir werden jedoch auf diese Frage an einer späteren Stelle dieser Arbeit zurückkommen.

Die Abhängigkeit der Nachnystagmusdauer von der Dauer der optokinetischen Reizung. Diese Frage wurde für Reizzeiten von 15 sec bis 7 min bei der Vp. K., G. untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt worden.

Tabelle 5

Reizzeit	Schlagrichtung des optokinetischen Nystagmus	Optokinetischer Nachnystagmus in der Richtung des optokinetischen Nystagmus		Optokinetischer Nachnystagmus in der Gegenrichtung		Ungerichtete Augenbewegungen als Reizfolge
		Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	Zeitabschnitt sec	Summe der Amplituden °	sec
15 sec	R	0 9	30	—	—	—
	R	0—9	25	—	—	—
	L	0—6	30	—	—	—
	L	0—5	19	—	—	—
30 sec	R	0—38	75	—	—	38—51
	R	0—5	19	—	—	—
	L	0—17	39	—	—	17—70
	L	0—18	62	—	—	18—40
1 min	R	0—11	60	—	—	11—31
	R	0 10	46	—	—	10—27
	L	0—17	90	—	—	17—30
2 min	R	0—8	57	—	—	8—23
	R	0—19	112	—	—	19—43
	L	0—17	145	—	—	17—160
	L	0—17	138	—	—	17—172
3 min	R	0—2	20	—	—	2—40
	R	0 14	96	—	—	14—42
4 min	R	0—5	97	25—68	169	5—25; 68—140
	L	0—13	140	—	—	13—42
5 min	R	0—11	86	33 -74	93	11—33; 74—97
	L	0—46	510	—	—	51—94;
		94—190	294			190—210
7 min	Werte s. Tabelle 3					

Die Nachnystagmusdauer ist zwar bei den längeren Reizzeiten gewöhnlich ebenfalls länger als bei kurzer Reizdarbietung, es kommen aber auch sehr bemerkenswerte Abweichungen vor, die es verbieten, diese Abhängigkeit etwa zahlenmäßig zu erfassen. Eine deutlichere Beziehung besteht im ganzen zwischen der Reizzeit und der Summe der

Amplituden des Nachnystagmus. Aber auch hier ergeben sich im einzelnen auffallende Abweichungen. Da die Untersuchungen an verschiedenen Tagen ausgeführt wurden, zeigt sich in den stark streuenden Werten das von einem Tag zum anderen erheblich unterschiedliche Verhalten des Nachnystagmus, das bereits mehrfach hervorgehoben wurde.

Es ist denkbar, daß sich eine Abhängigkeit des Nachnystagmus von der Reizdauer deutlicher herausheben würde, wenn eine *sehr große* Anzahl von Untersuchungen an verschiedenen Tagen durchgeführt werden könnte.

Eine Anzahl von Versuchen wurde durchgeführt, um *die kürzeste Reizzeit* zu ermitteln, *nach der ein optokinetischer Nachnystagmus auftritt.* Zu diesem Zweck wurde die Lichtquelle im Drehzylinder mit einer elektrischen Schaltuhr jeweils nur für eine bestimmte kurze Zeit eingeschaltet. Kürzere Reizzeiten als 0,05 sec. konnten mit unserer Untersuchungsvorrichtung nicht dargeboten werden. Aus diesen Untersuchungsserien sind in Tabelle 6 nur die Ergebnisse mit Darbietungszeiten von 0,05—0,2 sec (Vp. K., G. u. M., G.) zusammengestellt worden.

Tabelle 6

Reizzeit	Versuchsperson K., G.		Versuchsperson M., G.	
	Dauer des Nachnystagmus sec	Summe der Amplituden °	Dauer des Nachnystagmus sec	Summe der Amplituden °
0,05	1,5	17	1,0	4
	2,5	28	1,0	3
	3,0	43	3,5	9
	1,7	47	1,5	7
			2,5	11
			1,5	8
0,1	0,5	6	1,0	3
	1,5	20	0,5	3
	2,0	13	2,5	19
	2,0	7	3,0	16
	2,5	32	2,0	11
	2,0	35	1,5	5
	1,5	16		
	1,5	18		
0,2	2,0	11	1,5	11
	2,5	16	1,0	7
	2,5	17	2,0	16
	3,0	36	4,5	16
	2,5	41	1,0	10
	1,5	29		
	1,0	17		

Bei diesen Versuchen ergab sich der — zunächst unerwartete — Befund, daß selbst nach kurzen Reizzeiten, die in die etwa 0,2 sec betragende Latenzzeit des optokinetischen Nystagmus fallen, Nystagmusrucke auftreten (s. Abb. 8). Zuweilen wird eine Ruckfolge mit gleichmäßiger Abnahme der Amplitude beobachtet, die wie eine gedämpfte Schwingung ausklingt. Bei verschiedenen Versuchen gemessene Werte für die Amplitude und die Dauer des Nystagmus streuen ganz beträchtlich. Es ergeben sich aber stets im Prinzip gleichartige Bewegungsabläufe und bei beiden Versuchspersonen waren Ruckfolgen nach derartig kurzen Reizzeiten ein ganz konstanter Befund.

Da bei Reizdarbietung in der Latenzzeit alle Rucke erst nach der Reizzeit auftreten, handelt es sich definitionsgemäß um einen Nachnystagmus, der demnach unter den Bedingungen des hier beschriebenen Versuches sogar ohne vorangehenden initialen Nystagmus auftreten kann.

Verschiebungen der mittleren Oscillationslage des Nystagmus in der Richtung der raschen Phase und beim Nachnystagmus in der Richtung der langsamen Phase wurden nur bei Reizzeiten über 0,5 sec beobachtet.

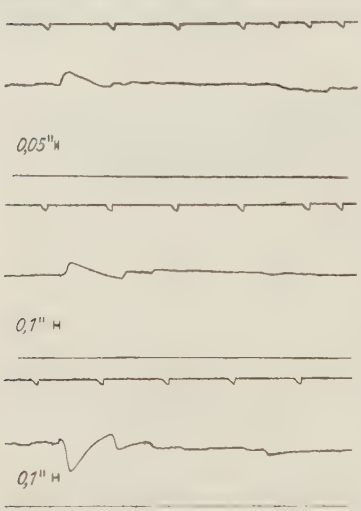


Abb. 8. Optokinetischer Nachnystagmus bei extrem kurzen Reizzeiten (⊢⊣). Vp. K., G. Der Reiz fällt in die etwa 0,2 sec dauernde Latenzzeit des optokinetischen Nystagmus

3. Zur Theorie des optokinetischen Nystagmus und Nachnystagmus

Die Beobachtung des Nachnystagmus bei sehr kurzen Reizzeiten ist für die Interpretation des optokinetischen Nystagmus und Nachnystagmus von großer Bedeutung. Bei der Ruckfolge, die als Reizeffekt auf die Abbildung eines bewegten Reizmusters auf der Netzhaut des noch ruhenden Auges auftritt, kann es sich nur um eine zentral gesteuerte Bewegungsfolge handeln. Offenbar kann demnach sowohl die rasche als auch die langsame Komponente des optokinetischen Nystagmus sowie der Wechsel von der einen in die andere Phase von gewissen Zentren, die wir im Hirnstamm zu suchen haben, hervorgerufen werden. Um die charakteristische Schlagfolge des optokinetischen Nystagmus auszulösen, ist demnach nicht die „Führung" der Augen durch das Reizmuster und die „Einstellung" auf ein seitlich neu auftauchendes Objekt erforderlich.

Die Tatsache, daß auch ein in die Latenzzeit fallender Reiz Nystagmuszuckungen auslöst, ergänzt andere in diese Richtung weisende Befunde, wie etwa die Tatsache, daß von einem völlig unbeweglichen Auge am anderen gegen das Reizmuster abgeschirmten Auge ein regulärer optokinetischer Nystagmus hervorgerufen werden kann (Ohm, Nordmann, Mackensen).

Die mit sehr kurzen Reizzeiten ausgelösten Nystagmusfolgen lassen auch besonders anschaulich erkennen, wie die vom bewegten Reizmuster ausgelösten Erregungen nachklingen.

Wenn auch aus den zuletzt besprochenen Beobachtungen hervorgeht, daß der optokinetische Reiz an sich einen Nachnystagmus hervorrufen kann, so war doch

bereits in der I. Mitteilung auf die Tatsache hingewiesen worden, daß der optokinetische Nachnystagmus um so lebhafter ist, je kräftiger der initiale optokinetische Nystagmus war. Es erhob sich damit die Frage, ob der Nachnystagmus etwa nicht nur vom Reiz, sondern auch vom Reizeffekt, also vom vorausgehenden optokinetischen Nystagmus, geprägt wird. Die in der I. Mitteilung bereits in Aussicht gestellten Untersuchungen zu dieser Frage werden gegenwärtig durchgeführt. Inzwischen hat Adams zu der von uns aufgeworfenen Frage Stellung genommen. Er nimmt an, daß der Nachnystagmus weder die unmittelbare Folge des motorischen Effektes noch eine spezifische Reizantwort, sondern Ausdruck einer unspezifischen thalamo-reticulären Erregungsnachdauer ist.

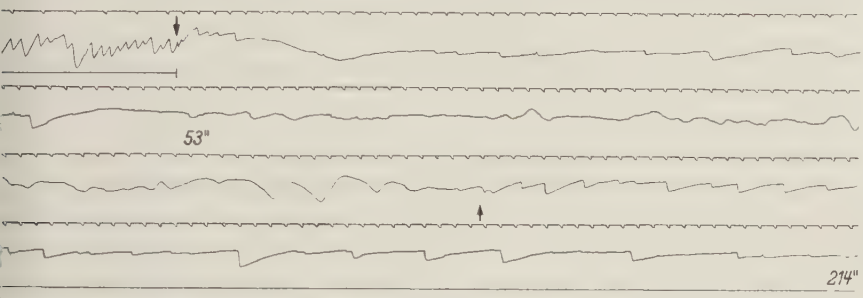


Abb. 9. Nachnystagmus, bei dem die Vp. (A., E.) in der Dunkelheit fast einschlief. Reizdauer 7 min. Bei ↑ Weckreiz durch Anruf, danach setzt sofort wieder kräftiger Nachnystagmus ein

Auf die Bedeutung *allgemeiner Ermüdung* für den optokinetischen Nachnystagmus, die bereits im Bericht über die Vormittags- und Nachmittagsversuche erwähnt wird, wurden wir durch eine Zufallsbeobachtung noch einmal nachdrücklich hingewiesen. Die Abb. 9 zeigt die Kurve dieses Versuches. Nach einer Reizzeit von 7 min trat zunächst für etwa 50 sec ein unregelmäßiger Nachnystagmus mit geringer Frequenz auf, der dann allmählich in langsame, unregelmäßig pendelnde Deviationen überging. Da ähnliche Bewegungen schon bei früheren Untersuchungen und bei verschiedenen Personen im Zustand starker Ermüdung gefunden waren, wurde die Versuchsperson angerufen und aufgefordert, in der Dunkelheit ruhig geradeaus zu sehen. Sofort setzte jetzt ein kräftiger und noch lange nachklingender Linksnystagmus ein. Die Versuchsperson berichtete zu diesem wichtigen — leider nicht wiederholbaren — Experiment, sie sei nach der optokinetischen Reizung in der Dunkelheit fast eingeschlafen und durch den Anruf geweckt worden.

4. Abgrenzung des physiologischen Nachnystagmus gegen pathologische Verlaufsformen

In der I. Mitteilung wurde im Hinblick auf die außerordentliche Variabilität des optokinetischen Nachnystagmus bei Gesunden und unter Berücksichtigung der offenbar auch bei Gesunden vorkommenden

Differenzen bei verschiedener Schlagrichtung festgestellt, daß es zunächst noch nicht möglich sei, physiologische Varianten und pathologische Verlaufsformen sicher zu trennen.

Die Versuchsperson S., D., bei der sich konstant ein erhebliches Überwiegen des Rechtsnachnystagmus fand (s. Tabelle 4 und Abb. 10) wurde genauer untersucht. Es fand sich kein Spontannystagmus, eine seitengleiche normale periphere labyrinthäre Erregbarkeit auf Spülung, aber

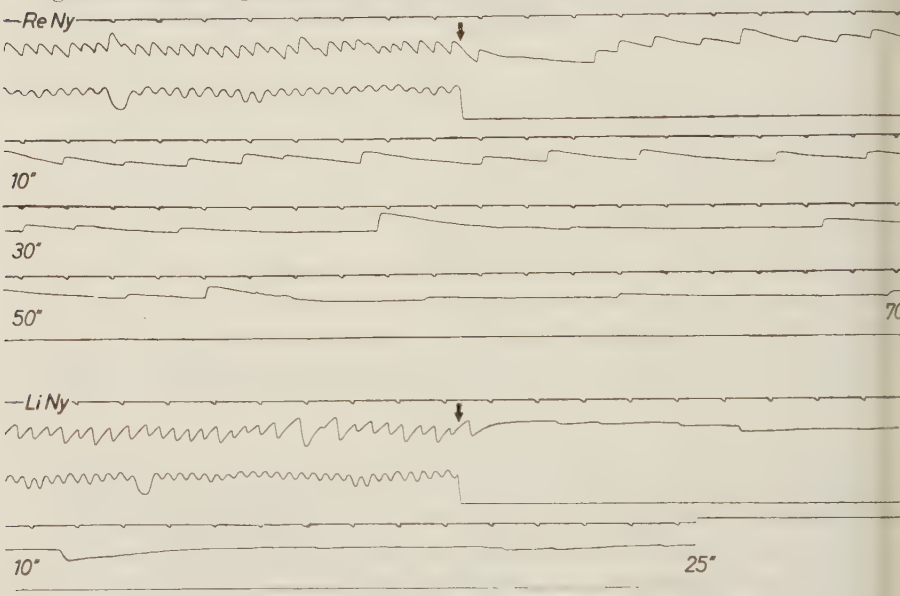


Abb. 10. Auffallendes Überwiegen des Rechts-Nachnystagmus (in Amplitude, Frequenz und Nachnystagmusdauer) der Vp. S., D., s. Tabelle 4. Auch der postrotatorische Rechtsnystagmus überwiegt — „zentrale Tonusdifferenz"

ein konstantes Überwiegen des postrotatorischen Rechtsnystagmus, also eine „zentrale Tonusdifferenz" (Jung). Möglicherweise handelt es sich um einen Übergang zu pathologischen Verlaufsformen.

Adams berichtet über 10 Kranke mit zentral ausgelöstem Spontannystagmus bzw. mit Nystagmusbereitschaft. Er fand Nachnystagmus nur in der Richtung des Spontannystagmus und nur nach optokinetischem Initialnystagmus in der gleichen Richtung. Frequenz und Amplitude des Nachnystagmus hatten höhere Werte als der spontane Nystagmus. Bei einem initialen optokinetischen Nystagmus gegen die Schlagrichtung des spontanen Nystagmus kam es nach der Reizung zu einer Blockierung des spontanen Nystagmus, die etwa der Dauer eines normalen Nachnystagmus entsprach.

Einige Beobachtungen des optokinetischen Nachnystagmus bei spontanem Nystagmus — also zweifellos pathologische Verlaufsformen—

sollen dazu beitragen, die Grenzen physiologischen Verhaltens und damit die diagnostische Bedeutung des optokinetischen Nachnystagmus kennen zu lernen.

1. 47jährige Pat. N., K. erkrankte 3 Wochen vor der Untersuchung mit Drehschwindel, Übelkeit und Fallneigung. — Bei freiem Blick feinschlägiger Rucknystagmus nach rechts, der nur bei Rechtsblick deutlich ist. Unter der *Frenzelschen Leuchtbrille* zeigt sich ein *richtungsbestimmter Rechtsnystagmus* bei allen Blickrichtungen, am ausgeprägtesten bei Rechtsblick. Nach Kopfschütteln Verstärkung des

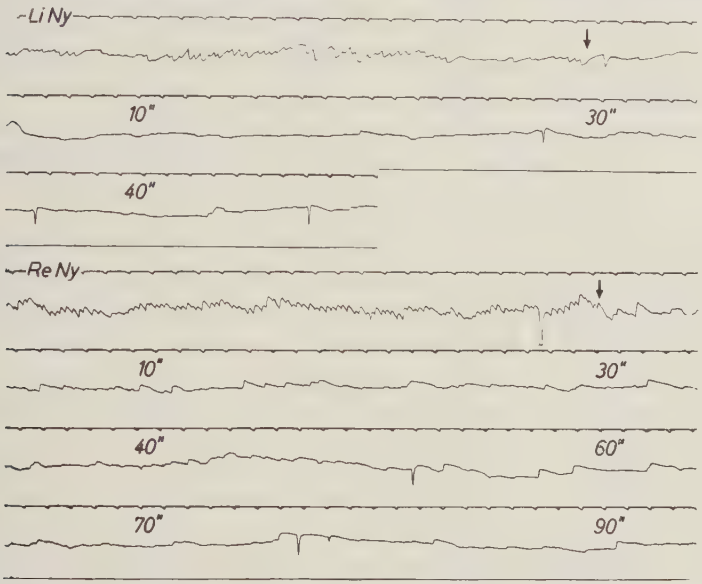


Abb. 11. Optokinetischer Nachnystagmus bei spontanem richtungsbestimmten Rechtsnystagmus (vorübergehender Ausfall des linken Labyrinthes), Pat. N., K. Bei Rechtsdrehung des Reizmusters (1 min) unregelmäßiger optokinetischer Linksnystagmus, aber nach Reizende (↓) nur wenige Linksrucke, dann wieder spontaner Rechtsnystagmus (obere Kurven). — Bei Linksdrehung des Musters (1 min) regelmäßiger optokinetischer Rechtsnystagmus, nach Reizende (↓) Rechtsnystagmus von größerer Frequenz und Amplitude als beim spontanen Rechtsnystagmus (untere Kurven). Die scharfen, nach unten gerichteten Kurvenzacken sind Lidschläge

Nystagmus. — Nach dem Befund der HNO-Klinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Schwarz) Unerregbarkeit des linken Labyrinths.

Elektronystagmographie in der Dunkelheit deutliche Spontanrucke nach rechts. Bei *optokinetischer Reizung* (Abb. 11) ergibt *Rechtsdrehung* (1 min) des Zylinders einen unregelmäßigen Linksnystagmus. Nach Beendigung des Reizes treten noch etwa 4—5 Linksrucke auf, dann kommt es zu einer relativen Ruhe der Augen und nach etwa 8 sec tritt dann mit zunehmender Deutlichkeit der im Dunkeln spontan vorhandene Rechtsnystagmus hervor. Bei *Linksdrehung* (1 min) tritt ein regelmäßiger Rechtsnystagmus auf. Nach Beendigung des Reizes kommt es zu einem kräftigen Nachnystagmus nach rechts, der in Frequenz und Amplitude zunächst stärker ausgeprägt ist als der spontan im Dunkeln auftretende Rechtsnystagmus. — Bei einer Kontrolluntersuchung 2 Wochen später hatte die Pat. keine Beschwerden

mehr, der Spontannystagmus war nicht mehr nachzuweisen, keine Seitendifferenz im optokinetischen Nystagmus und Nachnystagmus.

In diesem Fall eines richtungsbestimmten Spontannystagmus, wohl infolge eines vorübergehenden Ausfalles des linken Labyrinthes, be-

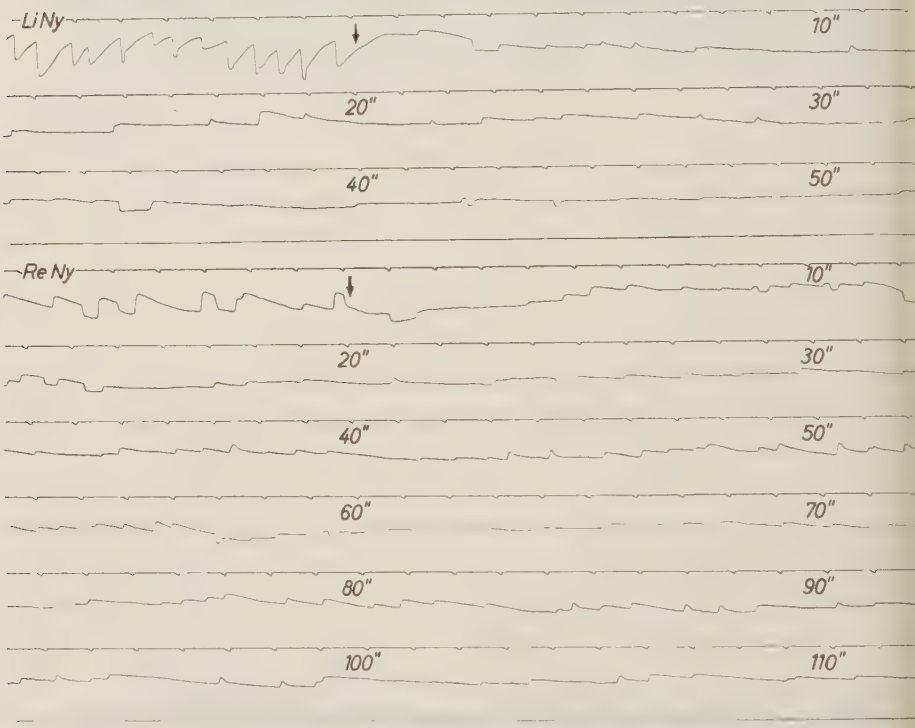


Abb. 12. Optokinetischer Nachnystagmus bei latentem Spontannystagmus nach rechts bei labyrinthärer Unregbarkeit links nach Kleinhirnbrückenwinkeltumor, Pat. K., R. — Bei Rechtsdrehung des Musters (1 min) kräftiger optokinetischer Linksnystagmus, nach Reizende (↓) kein Linksnachnystagmus, nur Rechtsrucke. — Bei Linksdrehung des Musters sehr unregelmäßiger optokinetischer Rechtsnystagmus mit Gegenrucken, nach Reizende (↓) kräftiger, etwa 2 min anhaltender Rechtsnystagmus

wirkte optokinetische Reizung mit einem Nystagmus in der Richtung der spontanen Rucke eine langanhaltende Verstärkung des spontanen Nystagmus.

2. 34jährige Pat. K., R. wurde vor 18 Jahren wegen eines Kleinhirnbrückenwinkeltumors links und vor 14 Jahren wegen eines Rezidivs operiert. Das linke Auge bekam nach einer schweren Keratitis e lagophthalmo eine dichte Hornhautnarbe. Drei Wochen vor der Untersuchung war am rechten Auge eine schnell wieder vorübergehende Sehverschlechterung als Neuritis nervi optici gedeutet worden. Zur Zeit der Untersuchung: S. R. — 1,0 sph. 1,0 p.; S. L.0,05, Gläser bessern nicht.

Untersuchung in der HNO-Klinik: Taubheit links mit labyrinthärer Unerregbarkeit links und *latentem Spontannystagmus nach rechts*, der *nur nach Provokation*

(Kopfschütteln und Lagewechsel) auftritt. Calorischer Nystagmus nach rechts auslösbar. Rotatorisch und postrotatorisch erhebliches Überwiegen der nach rechts gerichteten Nystagmusrucke. —

Elektronystagmographie — in der Dunkelheit Augenruhe. Bei *Rechtsdrehung* des Streifenmusters (1 min) unregelmäßiger Linksnystagmus mit großer Amplitude und niedriger Frequenz. Dabei fallen periodische Geschwindigkeitsänderungen der langsamen Phase auf. Nach Reizende kein Linksnachnystagmus, sondern langsamschlägige Rechtsrucke (Abb. 12). *Linksdrehung* ruft einen sehr unregelmäßigen Rechtsnystagmus hervor, in der Kurve treten viele Gegenrucke auf, so daß sie zeitweise wie eine Folge von Blickbewegungen aussieht. Nach Reizende deutlicher Rechtsnystagmus, der etwa 2 min anhält.

Bei der 2. Patientin war — den Beobachtungen von Adams entsprechend — ein optokinetischer Nachnystagmus ausschließlich in der Richtung eines latenten, nur nach Provokation sichtbaren, Spontannystagmus bei einseitigem Labyrinthausfall auszulösen.

Das Verhalten des optokinetischen Nachnystagmus bei vestibulären Störungen ist von uns nicht systematisch untersucht worden. Ebenfalls wurde nicht bei allen Versuchspersonen der vestibuläre Nystagmus untersucht. Wir sind deshalb auch nicht berechtigt, aus diesen einzelnen Beobachtungen bereits auf den diagnostischen Wert des optokinetischen Nachnystagmus zu schließen. In Zusammenhang mit den gleichartigen Beobachtungen Adams erhebt sich jedoch die Frage, ob er nicht geeignet ist, latente Nystagmen zu provozieren oder zentrale Tonusdifferenzen aufzudecken. Um in dieser Frage weiterzukommen, möchten wir die kurze Mitteilung pathologischer Verlaufsformen mit der Anregung schließen, den leicht auszulösenden optokinetischen Nachnystagmus mit in das Programm routinemäßiger Nystagmusuntersuchungen aufzunehmen. Nur eine große Anzahl von Beobachtungen wird klären können, ob diese bisher kaum beachtete Nystagmusform als Ergänzung zu bewährten Prüfungen (Jung) für die Untersuchung des optisch-vestibulären Systems von Bedeutung ist.

Zusammenfassung

Nach unseren bisherigen Kenntnissen können die *Eigenschaften des optokinetischen Nachnystagmus* folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Es handelt sich um eine physiologische Erscheinung, die nach optokinetischer Reizung regelmäßig auftritt, wenn keine hemmenden Konturen im Gesichtsfeld vorhanden sind.

2. Nach Beendigung des optokinetischen Reizes wird die Schlagfeldverlagerung in Richtung der raschen Phase aufgehoben.

3. Der Nachnystagmus beginnt sofort nach Reizende oder nach einer verschieden langen Latenzzeit.

4. Der Nachnystagmus schlägt physiologischerweise zunächst in die Richtung des initialen horizontalen optokinetischen Nystagmus. Im

weiteren Verlauf kann es zu einer Schlagrichtungsumkehr kommen. Nach vertikalem Reizmusterablauf tritt horizontaler Nachnystagmus auf (Adams).

5. Amplitude und Frequenz werden im ganzen mit der Nachnystagmusdauer kleiner. Die Abnahme erfolgt aber nicht regelmäßig, sie ist oft von Perioden relativer Augenruhe oder ungerichteter Rucke unterbrochen.

6. Der Nachnystagmus geht gewöhnlich in eine Phase ungerichteter Rucke über, die ebenfalls noch als Reizfolge aufzufassen sind. Die Nachnystagmusdauer ist deshalb oft nur schwer festzulegen.

7. Die Nachnystagmusdauer wird zwar von der Reizdauer beeinflußt, eine feste, zahlenmäßig erfaßbare Abhängigkeit besteht jedoch nicht.

8. Die Dauer des Nachnystagmus kann länger sein als die Reizdauer. Derartiges Verhalten findet sich als individuelle Eigentümlichkeit bei Personen mit besonders lebhaftem Nachnystagmus.

9. Nachnystagmus kann sogar nach so kurzen Reizzeiten auftreten, daß der Reiz in die Latenzzeit des optokinetischen Nystagmus fällt. Es gibt demnach „Nach"-nystagmus auch als Folge eines optokinetischen Reizes ohne initialen optokinetischen Nystagmus.

10. Nach einem kräftig ausgeprägten optokinetischen Nystagmus folgt gewöhnlich auch ein kräftiger Nachnystagmus.

11. Gewisse Eigentümlichkeiten des Nachnystagmus treten auch bei mehrfachen Untersuchungen als individuelles Charakteristicum immer wieder hervor. Dazu gehören die Regelmäßigkeit der Schlagfolge und die Nachnystagmusdauer. Auch Frequenz und Amplitude sind weitgehend individuell festgelegt.

12. Bei mehrfachen Untersuchungen sind aber auch Unterschiede im Nachnystagmusablauf bei derselben Person sehr bemerkenswert. Diese Unterschiede beziehen sich auf Einzelheiten der Schlagfolge, aber auch auf die Nachnystagmusdauer.

13. Seitendifferenzen in der Ausprägung des Rechts- und Linksnystagmus finden sich im Nachnystagmus wie im optokinetischen Nystagmus auch bei offenbar gesunden Personen, sie sind deshalb nicht ohne weiteres als pathologisch zu werten. Eine ausgeprägte und konstante Seitendifferenz ist jedoch möglicherweise ein Zeichen einer „zentralen Tonusdifferenz".

14. Lidschluß hemmt den Nachnystagmus.

15. Ermüdung hemmt den Nachnystagmus.

16. Bei bestimmten Formen von spontanem Nystagmus ist der optokinetische Nachnystagmus nur in dessen Richtung und nach seitengleicher optokinetischer Reizung auszulösen, während Reizung in der Gegenrichtung nur eine Blockierung des spontanen Nystagmus verursacht (Adams).

17. Eine sichere Abgrenzung physiologischer und pathologischer Verlaufsformen ist — mit Ausnahme des unter 16. genannten Befundes — noch nicht möglich. Die diagnostische Bedeutung des optokinetischen Nachnystagmus kann deshalb noch nicht beurteilt werden.

Literatur

Adams, A.: Zur Frage der optokinetischen Erregungsnachdauer. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 334—340 (1959).

Jung, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwiegk, Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. V/1, S. 1206 — 1420. Berlin: Springer 1953.

Kommerell, G.: Der optokinetische Nachnystagmus in Abhängigkeit von der Reizzeit. Inaug.-Diss. Tübingen 1959.

Mackensen, G.: Zur Theorie des optokinetischen Nystagmus. Klin. Mbl. Augenheilk. **132**, 769—780 (1958).

—, u. O. Wiegmann: Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nachnystagmus. I. Mitt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 497—509 (1959).

Nordmann, J.: Le nystagmus optocinétique et la fixation. Bull Soc. franç. Ophthal. **1928**, Nr 5.

Ohm, J.: Die Mikroneurologie des Auges und seiner Bewegung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1943.

Silbereisen, D.: Individuelle Unterschiede im Ablauf des optokinetischen Nachnystagmus. Inaug.-Diss. Tübingen 1960.

Weitere Literaturangaben s. I. Mitteilung.

Priv.-Doz. Dr. G. Mackensen,
Univ.-Augenklinik, Tübingen, Schleichstr. 12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 188 (1961)

Zum stereoskopischen Glanz

Von

H. H. Markiewitz

Aus R. Sachsenwegers „Studien über den stereoskopischen Glanz" [Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 518 (1960)] könnte der Eindruck gewonnen werden als wäre die Entstehungsweise dieses Glanzes noch unbekannt oder höchstens hypothetisch. Da seine experimentellen Resultate in mancher Hinsicht mit derjenigen H. v. Helmholtzs nicht ganz übereinstimmen, jedoch der letztere gar unerwähnt blieb, erscheint folgende Wiederholung dem Namen Helmholtz und dem Verständnis des Phänomens Rechnung zu tragen.

„Die Erklärung dieses eigentümlichen Phänomens ist folgende: Eine matte Fläche, z.B. die von matten weißem Papier, wirft das auffallende Licht nach allen Richtungen in gleichem Maße zurück, und sieht deshalb immer gleich hell. Eine glänzende Fläche gibt dagegen außer dem gleichmäßig nach allen Richtungen zerstreuten Lichte auch noch Reflexe, deren Licht nur nach gewissen Richtungen geht. Nun kann das eine Auge von solchem reflektierten Licht getroffen werden, ohne daß notwendig das andere getroffen wird. Dann erscheint die reflektierende Fläche dem einen Auge viel heller als dem anderen; und da dies nur bei glänzenden Körpern vorkommen kann, so glauben wir im stereoskopischem Bilde Glanz zu sehen, wenn dieser Eindruck nachgeahmt ist.

Käme eine Verschmelzung der Eindrücke beider Netzhautbilder vor, so müßte die Vereinigung von Weiß und Schwarz Grau geben. Daß Weiß und Schwarz, stereoskopisch kombiniert, Glanz geben, also einen sinnlichen Eindruck hervorbringen, der durch keinerlei Art von grauen gleich gefärbten Flächen erhalten werden kann, zeigt, daß die Eindrücke der beiden Netzhautbilder nicht in der Empfindung verschmelzen.

Daß der Eindruck des Glanzes auch nicht auf einem Wechsel zwischen dem Eindruck des einen und anderen Auges, oder auf dem sog. Wettstreit der Netzhäute beruht, zeigt sich wieder bei der momentanen Beleuchtung solcher Bilder durch den elektrischen Funken. Denn der Eindruck des Glanzes kommt dabei vollkommen zur Erscheinung."

Literatur

Helmholtz, H. v.: Vorträge und Reden, S. 346. Braunschweig 1896.

Harri H. Markiewitz, M. D.,
82 High Street, Brookline 46, Mass.

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortlaufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen können nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten Fällen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet werden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) sind saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalphotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verkleinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darüberliegenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gewünschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deckblatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der darunterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem Deckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der Ätzung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *alphabetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN/NABBURG OPF.

Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt je ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin und vom Ferdinand En Verlag, Stuttgart.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verla Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germa